



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0923670-8 A2



* B R P I 0 9 2 3 6 7 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 27/02/2009

(43) Data da Publicação: 30/07/2013
(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:

C07D 495/04
A61K 31/4365

(54) Título: INIBIDORES DA ATIVIDADE DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE E SEU USO, BEM COMO COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2008 US 61/034,005

(73) Titular(es): Methygene Inc.

(72) Inventor(es): Arkadii Vaisburg, Frédéric Gaudette, Lijie Zhan, Ljubomir Isakovic, Masashi Kishida, Michael Mannion, Oscar Mario Saavedra, Stephen William Claridge, Stéphane Raeppl, Tetsuyuki Uno

(86) Pedido Internacional: PCT CA2009000228 de 27/02/2009

(87) Publicação Internacional: WO 2009/109035de 11/09/2009

(57) Resumo: Patente de Invenção: "INIBIDORES DA ATIVIDADE DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE E SEU USO, BEM COMO COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS".

A presente invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína tirosina quinase. Em particular a invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína de tirosina quinase de receptores de fator de crescimento, resultando na inibição da sinalização do receptor, por exemplo, a inibição da sinalização do receptor de VEGF. A invenção também fornece compostos e composições para uso no tratamento de doenças e condições proliferativas celulares e doenças, distúrbios e condições oftalmológicos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DA ATIVIDADE DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE E SEU USO, BEM COMO COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS"**.

Dividido do PI 0908573-4, depositado em 27.02.2009.

5 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Pedidos Relacionados

 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisional U.S. Número de Série 61/034.005, depositado em 5 de março de 2008. As instruções completas do pedido acima referenciado estão incorporadas aqui por
10 referência.

Campo da Invenção

 Esta invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína tirosina quinase. Em particular a invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento, resultando na inibição da sinalização do receptor, por
15 exemplo, a inibição da sinalização do receptor de VEGF e sinalização do receptor de HGF. Mais particularmente, a invenção refere-se aos compostos e composições para a inibição da sinalização do receptor de VEGF e sinalização do receptor de HGF.

20 Sumário da Técnica Relacionada

 Tirosina quinases podem ser classificadas como quinases receptoras de fator de crescimento (por exemplo, EGFR, PDGFR, FGFR e erbB2) ou não receptoras (por exemplo, c-src e bcr-abl). As tirosina quinases do tipo receptoras compõem cerca de 20 subfamílias diferentes. As tirosina quinases do tipo não receptoras compõem numerosas subfamílias. Estas tirosina quinases têm atividade biológica diversa. Tirosina quinases receptoras são grandes enzimas que transpõem a membrana celular e possuem um domínio de ligação extracelular para fatores de crescimento, um domínio transmembrana, e uma porção intracelular que funciona como uma quinase a fosforilar um resíduo de tirosina específico em proteínas e conseqüentemente a
25 influenciar a proliferação celular. A atividade de proteína quinase anormal ou
30 inadequada pode contribuir para o aumento de estados de doença associa-

dos com tal atividade de quinase anormal.

A angiogênese é um componente importante de certos processos fisiológicos normais tais como embriogênese e cicatrização de ferida, mas a angiogênese anormal contribui para alguns distúrbios patológicos e em particular para o crescimento de tumor. VEGF-A (fator A de crescimento endotelial vascular) é um fator-chave que promove a neovascularização (angiogênese) de tumores. VEGF induz proliferação e migração celulares endoteliais por sinalização através de dois receptores de alta afinidade, o receptor de tirosina quinase do tipo fms, Flt-1, e o receptor contendo domínio de inserção de quinase, KDR. Estas respostas de sinalização são extremamente dependentes da dimerização de receptor e ativação da atividade de tirosina quinase receptora (RTK) intrínseca. A ligação de VEGF como um homodímero ligado ao dissulfeto estimula dimerização de receptor e ativação do domínio de RTK. A atividade de quinase autofosforila resíduos de tirosina receptora citoplásmicos, que então servem como sítios de ligação para moléculas envolvidas na propagação de uma cascata de sinalização. Embora múltiplas séries de reações provavelmente devam ser elucidadas para ambos os receptores, a sinalização de KDR é mais extensivamente estudada, com uma resposta mitogênica a qual sugeriu-se que envolve proteínas quinases ativadas por mitógenos de ERK-1 e ERK-2.

A interrupção da sinalização do receptor de VEGF é um alvo terapêutico altamente atraente em câncer, assim como a angiogênese é um pré-requisito para todo desenvolvimento de tumor sólido, e que o endotélio maduro permanece relativamente inativo (com a exceção do sistema reprodutor feminino e cicatrização de ferida). Vários métodos experimentais para inibição da sinalização de VEGF foram examinados, incluindo o emprego de anticorpos neutralizadores, antagonistas de receptor, receptores solúveis, construtos antissentido e estratégias negativas dominantes.

Apesar da atratividade da terapia antiangiogênica por inibição de VEGF somente, vários resultados podem limitar este método. Os níveis de expressão de VEGF podem eles mesmos ser elevados através de numerosos estímulos diversos e talvez o mais importante, o estado hipóxico de tu-

mores resultando da inibição de VEGFr, pode conduzir à indução de fatores os quais eles mesmos promovem invasão e metástase de tumor por conseguinte, enfraquecendo potencialmente o impacto de inibidores de VEGF como terapêutica de câncer.

- 5 O HGF (fator de crescimento de hepatócitos) e o receptor de HGF, c-met, estão implicados na capacidade de células tumorais para enfraquecer a atividade de inibição de VEGF. Foi sugerido que o HGF derivado ou de fibroblastos estromais circundando células tumorais ou expresso pelo próprio tumor desempenha um papel crítico em angiogênese, invasão e me-
10 tástase de tumor. Por exemplo, o crescimento invasivo de certas células cancerosas é drasticamente realçado por interações tumorais-estromais que envolvem a série de reações de HGF/c-Met (receptor de HGF). HGF, que foi identificado originalmente como um potente mitógeno para hepatócitos, é principalmente secretado de células estromais, e o HGF secretado pode
15 promover motilidade e invasão de várias células cancerosas que expressam c-Met de uma maneira parácrina. A ligação de HGF a c-Met conduz à fosforilação de receptor e ativação da série de reações de sinalização de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK)/Ras, desse modo realçando comportamentos malignos de células cancerosas. Além disso, a estimulação da
20 própria série de reações de HGF/c-met pode conduzir à indução da expressão de VEGF, ela própria contribuindo diretamente para a atividade angiogênica.

- Por conseguinte, estratégias antiangiogênicas antitumor ou métodos que alvejam a sinalização de VEGF/VEGFr ou sinalização de HGF/c-
25 met podem representar terapêuticas de câncer melhoradas.

- Tirosina quinases também contribuem para a patologia de doenças, distúrbios e condições oftalmológicos, tais como degeneração macular relacionada com a idade (AMD) e retinopatia diabética (DR). A cegueira proveniente de tais doenças foi ligada às anomalias em neovascularização retiniana. A formação de novos vasos sanguíneos é regulada por fatores de
30 crescimento tais como VEGF e HGF que ativam tirosina quinases receptoras resultando no início de séries de reações de sinalização que conduzem a

derrame de plasma na mácula, causando perda de visão. As quinases são por conseguinte alvos atraentes para o tratamento de doenças oculares envolvendo neovascularização.

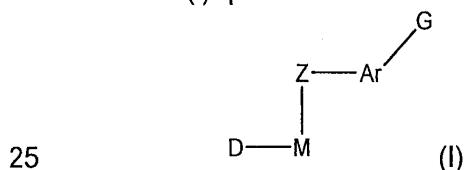
Por conseguinte, há uma necessidade de desenvolver uma estratégia para o controle da neovascularização ocular e desenvolver uma estratégia para o tratamento de doenças oculares.

Aqui serão descritas moléculas pequenas que são potentes inibidores da atividade de proteína tirosina quinase.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção fornece novos compostos e métodos para o tratamento de uma doença responsiva à inibição da atividade de quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, ou, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da sinalização do receptor de VEGF. Em uma modalidade, a doença é uma doença proliferativa celular. Em outra modalidade, a doença é uma doença oftalmológica. Os compostos da invenção são inibidores da atividade de quinase, tal como atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo, atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento, ou por exemplo, sinalização de tirosina quinase do tipo receptora.

Em um primeiro aspecto, a invenção fornece compostos de Fórmula (I) que são úteis como inibidores de quinase:



e N-óxidos, hidratos, solvatos, sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos e complexos dos mesmos, e misturas racêmicas e escalêmicas, diastereômeros e enantiômeros dos mesmos, em que D, M, Z, Ar e G são tais como definidos aqui. Em razão de os compostos da presente invenção serem úteis como inibidores de quinase eles são, por conseguinte, ferramentas de

pesquisa úteis para o estudo do papel de quinases em ambos os estados normal e de doença. Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos que são úteis como inibidores da sinalização do receptor de VEGF e, por conseguinte, são ferramentas de pesquisa úteis para o estudo do papel de VEGF em ambos os estados normal e de doença.

A referência a "um composto da fórmula (I)", (ou equivalentemente, "um composto de acordo com o primeiro aspecto", ou "um composto da presente invenção", e outros mais), aqui é subentendida incluir referência aos N-óxidos, hidratos, solvatos, sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos e complexos dos mesmos, e misturas racêmicas e escalêmicas, diastereômeros, enantiômeros e tautômeros dos mesmos, a menos que de outra forma indicado.

Em um segundo aspecto, a invenção fornece composições que compreendem um composto de acordo com a presente invenção e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, a invenção fornece composições que compreendem um composto que é um inibidor da sinalização do receptor de VEGF, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, excipiente, ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Em um terceiro aspecto, a invenção fornece um método de inibição da atividade de quinase, por exemplo, proteína tirosina quinase, por exemplo, atividade de tirosina quinase de um receptor de fator de crescimento, o método compreendendo o contato da quinase com um composto de acordo com a presente invenção, ou com uma composição de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades deste aspecto, a invenção fornece um método de inibição da sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, inibição da sinalização do receptor de VEGF. A inibição pode ser em uma célula ou um organismo multicelular. Se em uma célula, o método de acordo com este aspecto da invenção compreende contactar a célula com um composto de acordo com a presente invenção, ou com uma composição de acordo com a presente invenção. Se em um organismo multicelular, o método de acordo com este aspecto da invenção compreende

administrar ao organismo um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades, o organismo é um mamífero, por exemplo, um primata, por exemplo, um ser humano.

5 Em um quarto aspecto, a invenção fornece um método de inibição de angiogênese, o método compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de acordo com a presente invenção.

10 Em algumas modalidades deste aspecto, a angiogênese a ser inibida está envolvida em crescimento de tumor. Em algumas outras modalidades, a angiogênese a ser inibida é angiogênese retiniana. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente é um mamífero, por exemplo, um primata, por exemplo, um ser humano.

15 Em um quinto aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de uma doença responsiva à inibição da atividade de quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento. Em algumas

20 modalidades deste aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de uma doença responsiva à inibição da sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da sinalização do receptor de VEGF, o método compreendendo administrar a um organismo com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz
25 de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades deste aspecto, o organismo é um mamífero, por exemplo, um primata, por exemplo, um ser humano.

 Em um sexto aspecto, a invenção fornece um método de tratamento
30 de uma doença proliferativa celular, o método compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção, ou

uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença proliferativa celular é câncer. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero, por exemplo, um primata, por exemplo, um ser humano.

- 5 Em um sétimo aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição oftálmica, o método compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é causada por angiogênese corioide. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente é um mamífero, por exemplo, um primata, por exemplo, um ser humano.

- 15 Em um oitavo aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção para ou na produção de um medicamento para inibir atividade de quinase, por exemplo, para inibir atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo, para inibir atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento. Em algumas modalidades deste aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção para ou na produção de um medicamento para inibir sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, para inibir sinalização do receptor de VEGF. Em algumas modalidades deste aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção para ou na produção de um medicamento para tratar uma doença responsiva à inibição da atividade de quinase. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo, inibição da atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é responsiva à inibição da sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, sinalização do receptor de VEGF. Em algumas modalidades, a doença é uma doença proliferativa celular, por exemplo, câncer. Em algumas modali-
- 20
- 25
- 30

dades deste aspecto, a doença é uma doença, distúrbio ou condição oftálmica. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença, distúrbio ou condição oftálmica é causada por angiogênese coroide. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é degeneração macular relacionada com a idade, 5 retinopatia diabética ou edema retiniano.

Em um nono aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição do mesmo, para inibir atividade de quinase, por exemplo, para inibir atividade de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, para inibir atividade de 10 proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento. Em algumas modalidades deste aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição do mesmo, para inibir sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, para inibir sinalização do receptor de VEGF.

Em um décimo aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição do mesmo, para tratar uma doença responsiva à inibição da atividade de quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de 15 proteína tirosina quinase, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento. Em algumas modalidades deste aspecto, a invenção determina quanto ao emprego de um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição do mesmo, para tratar uma doença responsiva à inibição da 20 sinalização de tirosina quinase do tipo receptora, por exemplo, uma doença responsiva à inibição da sinalização do receptor de VEGF. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é uma doença proliferativa celular, por exemplo, câncer. Em algumas modalidades deste aspecto, a doença é uma doença, distúrbio ou condição oftálmica. Em algumas modalidades deste 25 aspecto, a doença, distúrbio ou condição oftálmica é causada por angiogênese coroide. 30

O antecedente simplesmente resume alguns aspectos da invenção e não se pretende que seja limitador por natureza. Estes aspectos e ou-

tros aspectos e modalidades são descritos mais completamente abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A invenção fornece compostos, composições e métodos para inibição da atividade de quinase, por exemplo atividade de proteína tirosina quinase, por exemplo atividade de proteína quinase receptora, por exemplo o receptor KDR de VEGF. A invenção também fornece compostos, composições e métodos para inibição de angiogênese, tratamento de uma doença responsiva à inibição da atividade de quinase, tratamento de doenças e condições proliferativas celulares e tratamento de doenças, distúrbios e condições oftálmicas. A literatura de patente e científica referida aqui reflete o conhecimento que está disponível àqueles com versatilidade na técnica. As patentes emitidas, pedidos de patentes publicados, e referências que são citadas aqui estão por meio deste incorporados por referência na mesma medida como se cada qual fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência. No caso de inconsistências, a presente descrição prevalecerá.

Para propósitos da presente invenção, as definições seguintes serão empregadas (a menos que expressamente estabelecido de outra forma):

Para simplicidade, as porções químicas estão definidas e referidas em todas as partes principalmente como porções químicas univalentes (por exemplo, alquila, arila, etc.). Não obstante, tais termos também são empregados para transportar correspondentes porções multivalentes sob as circunstâncias estruturais adequadas claras para aqueles versados na técnica. Por exemplo, embora uma porção de "alquila" geralmente se refira a um radical monovalente (por exemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), em certas circunstâncias uma porção de ligação bivalente pode ser "alquila", em cujo caso aqueles versados na técnica entenderão que a alquila é um radical divalente (por exemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que é equivalente ao termo "alquilenos". Similarmente, em circunstâncias nas quais uma porção divalente é requerida e é especificada como sendo "arila", aqueles versados na técnica entenderão que o termo "arila" refere-se à correspondente porção divalente, arileno. Todos os áto-

mos são subentendidos como tendo o seu número normal de valências para formação de ligação (isto é, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, e 2, 4, ou 6 para S, dependendo do estado de oxidação do S). Ocasionalmente uma porção pode ser definida, por exemplo, como $(A)_a-B-$, em que a é 0 ou 1. Em tais casos, quando a é 0 a porção é $B-$ e quando a é 1 a porção é $A-B-$.

Para simplicidade, referência a uma " C_n-C_m " heterociclila ou " C_n-C_m " heteroarila quer dizer uma heterociclila ou heteroarila que têm de " n " para " m " átomos anelares onde " n " e " m " são números inteiros. Desse modo, por exemplo, um C_5-C_6 heterociclila é um anel de 5 ou 6 membros tendo pelo menos um heteroátomo, e inclui pirrolidinila (C_5) e piperazinila e piperidinila (C_6); C_6 heteroarila inclui, por exemplo, piridila e pirimidila.

O termo "hidrocarbila" refere-se a uma alquila, alquenila ou alquinila linear, ramificada ou cíclica, cada qual conforme definido aqui. Uma " C_0 " hidrocarbila é empregada para referir-se uma ligação covalente. Por conseguinte, " C_0-C_3 hidrocarbila" inclui uma ligação covalente de metila, etila, etenila, etinila, propila, propenila, propinila, e ciclopropila.

O termo "alquila" é pretendido para se referir a um grupo alifático de cadeia linear ou ramificado tendo de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente 1 a 8 átomos de carbono, e alternativamente 1 a 6 átomos de carbono. Em algumas modalidades, os grupos alquila têm de 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente 2 a 8 átomos de carbono e alternativamente 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquila incluem, sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, *terc*-butila, pentila, hexila e outros mais. Uma " C_0 alquila" (como em " C_0-C_3 alquila") é uma ligação covalente.

O termo "alquenila" é pretendido para se referir a um grupo alifático de cadeia linear ou ramificado não saturado com uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono, tendo de 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente 2 a 8 átomos de carbono, e alternativamente 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem, sem limitação, etenila, propenila, butenila, pentenila, e hexenila.

O termo "alquinila" é pretendido para se referir a um grupo alifá-

tico de cadeia linear ou ramificado não saturado com uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono, tendo de 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente 2 a 8 átomos de carbono, e alternativamente 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem, sem limitação, etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila.

Os termos "alquilenos", "alquenilenos", ou "alquinilenos" tais como empregados aqui são pretendidos para significar um grupo alquila, alquenila, ou alquinila, respectivamente, como aqui anteriormente definido que são posicionados no meio e serve para conectar dois outros grupos de substância químicas. Exemplos de grupos alquilenos incluem, sem limitação, metileno, etileno, propileno, e butileno. Exemplos de grupos alquenilenos incluem, sem limitação, etenileno, propenileno, e butenileno. Exemplos de grupos alquinilenos incluem, sem limitação, etinileno, propinileno, e butinileno.

O termo "carbociclo" tal como empregado aqui é pretendido para se referir a uma porção de cicloalquila ou arila.

O termo "cicloalquila" é pretendido para se referir a um grupo hidrocarboneto saturado, parcialmente não saturado ou insaturado, mono, bi, tri ou policíclico tendo cerca de 3 a 15 carbonos, alternativamente, tendo 3 a 12 carbonos, alternativamente 3 a 8 carbonos, alternativamente 3 a 6 carbonos, e alternativamente 5 ou 6 carbonos. Em algumas modalidades, o grupo cicloalquila é fundido com um grupo arila, heteroarila ou heterocíclico. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, sem limitação, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, cicloex-2-enona, cicloex-2-enol, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, ciclo-octila, etc.

O termo "heteroalquila" é pretendido para se referir a um grupo alifático de cadeia linear ou ramificado não saturado ou parcialmente não saturado, em que um ou mais átomos de carbono no grupo são independentemente substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em O, S, e N.

O termo "arila" é pretendido para se referir a uma porção aromática mono, bi, tri ou policíclica, compreendendo um a três anéis aromáticos.

Em algumas modalidades a arila é uma porção C_6 - C_{14} aromática, alternativamente o grupo arila é um grupo C_6 - C_{10} arila, alternativamente um grupo C_6 arila. Exemplos de grupos arila incluem, sem limitação, fenila, naftila, antracenila, e fluorenila.

- 5 Os termos "aralquila" ou "arilalquila" são pretendidos para significar um grupo compreendendo um grupo arila covalentemente ligado a um grupo alquila. Se um grupo aralquila é descrito como "opcionalmente substituído", se um grupo aralquila é descrito como "opcionalmente substituído", pretende-se que qualquer ou ambas as porções de arila e alquila possam
- 10 independentemente ser opcionalmente substituídas ou não substituídas. Em algumas modalidades, o grupo aralquila é $(C_1-C_6)alc(C_6-C_{10})arila$, incluindo, sem limitação, benzila, fenetila, e naftilmetila. Para simplicidade, quando escrito como "arilalquila" este termo, e os termos relacionados a este, é pretendido que indica a ordem de grupos em um composto como "aril-alquila."
- 15 Similarmente, "alquil-arila" é pretendido para indicar a ordem dos grupos em um composto como "alquil-arila."

- Os termos "heterociclila", "heterocíclico" ou "heterociclo" são pretendidos para significar um grupo que é uma estrutura mono, bi, ou policíclica tendo de cerca de 3 a cerca de 14 átomos, alternativamente 3 a 8 átomos, alternativamente 4 a 7 átomos, alternativamente 5 ou 6 átomos em que
- 20 um ou mais átomos, por exemplo 1 ou 2 átomos, são independentemente do grupo que consiste em N, O, e S, os átomos de constituição de anel restantes sendo átomos de carbono. A estrutura de anel pode ser saturada, não saturada ou parcialmente não saturada. Em algumas modalidades, o grupo
- 25 heterocíclico é não aromático em cujo caso o grupo também é conhecido como uma heterocicloalquila. Em uma estrutura bicíclica ou policíclica, um ou mais anéis podem ser aromáticos; por exemplo, um anel de um heterociclo bicíclico ou um ou dois anéis de um heterociclo tricíclico podem ser aromáticos, como em indano e antraceno de 9,10-di-hidro. Exemplos de grupos
- 30 heterocíclicos incluem, sem limitação, epóxi, aziridinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, oxazolidinila, oxazolidinonila, morfolino, tienila, piridila, 1,2,3-triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila,

piperazino, piperidila, piperidino, morfolinila, homopiperazinila, homopiperazino, tiomorfolinila, tiomorfolino, tetra-hidropirrolila, e azepanila. Em algumas modalidades, o grupo heterocíclico é fundido a um grupo de arila, heteroarila, ou cicloalquila. Exemplos de tais heterociclos fundidos incluem, sem limitação, tetra-hidroquinolina e di-hidrobenzofurano. Especificamente excluído do escopo deste termo são os compostos onde um anelar de átomo de O ou S é adjacente a outro átomo de O ou S.

Em algumas modalidades, o grupo heterocíclico é um grupo heteroarila. Tal como empregado aqui, o termo "heteroarila" é pretendido para se referir a um grupo mono, bi, tri ou policíclico tendo 5 a 14 átomos de anel, alternativamente 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel; tendo por exemplo 6, 10, ou 14 pi-elétrons compartilhados em uma disposição cíclica; e tendo, além de átomos de carbono, entre um ou mais heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O, e S. Por exemplo, um grupo heteroarila inclui, sem limitação, pirimidinila, piridinila, benzimidazolila, tienila, benzotiazolila, benzofuranila e indolinila. Outros exemplos de grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, benzotienila, furila, benzofurila, dibenzofurila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, indolila, quinolila, isoquinolila, quinoxalinila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila, e isoxazolila.

Os termos "arileno", "heteroarileno" ou "heterociclileno" são pretendidos para se referir a um grupo arila, heteroarila, ou heterociclila, respectivamente, conforme definido aqui acima, que fica posicionado em posição intermediária e serve para conectar dois outros grupos químicos.

Exemplos de heterociclilas e heteroarilas incluem, mas não estão limitados a, azepinila, azetidinila, acridinila, azocinila, benzidolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzofurila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzopiranila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, cumarinila, deca-hidroquinolinila, 1,3-dioxolano, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, di-hidrofuro[2,3-b]tetra-hidrofurano, di-

- hidroisoindolila, di-hidroquinazolinila (tal como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinila), furanila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]piridinila ou furo[2,3-b]piridinila), furila, furazanila, hexa-hidro diazepinila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indazolila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolidinila, isotiazolila, isoxazolinila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octa-hidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, oxetanila, 2-oxoazepinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, pirdila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, pirrolopiridila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetra-hidro-1,1-dioxotienila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrofurila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidropiranila, tetrazolila, tiazolidinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila), tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, sulfona de tiamorfoluila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, triazinilazepinila, triazolila (por exemplo, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila), e xantenila.
- O termo "azolila" como empregado aqui é pretendido para se referir a um grupo heterocíclico saturado ou não saturado de cinco membros contendo dois ou mais heteroátomos, como átomos de anel, selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, em que pelo menos um dos heteroátomos é um átomo de nitrogênio. Exemplos de grupos azolila incluem, mas não estão limitados a, imidazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, e 1,3,4-oxadiazolila opcionalmente substituídas.

Tal como empregado aqui, e a menos que de outra forma estabelecido, quando uma porção (por exemplo, alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, etc.) é descrita como "opcionalmente substituída" é significado que o grupo opcionalmente tem de um a quatro, alternativamente de um a três, alternativamente um ou dois, substituintes de não hidrogênio independentemente selecionados. Substituintes adequados incluem, sem limitação, halo, hidróxi, oxo (por exemplo, um -CH- anelar substituído com oxo é -C(O)-), nitro, halo-hidrocarbila, hidrocarbila, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, aralquila, alcóxi, arilóxi, amino, acilamino, alquilcarbamoíla, arilcarbamoíla, aminoalquila, acila, carbóxi, hidroxialquila, alcanossulfonila, arenossulfonila, alcanossulfonamido, arenossulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonila, acilóxi, ciano, e grupos ureídicos.

Exemplos de substituintes, os quais não são eles próprios também substituídos (a menos que expressamente estabelecido de outra forma) são:

(a) halo, ciano, oxo, carbóxi, formila, nitro, amino, amidino, guanidino,

(b) C₁-C₅alquila ou alquenila ou imino de arilalquila, carbamoíla, azido, carboxamido, mercapto, hidróxi, hidroxialquila, alquilarila, arilalquila, C₁-C₈alquila, C₁-C₈alquenila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈alquilamino, C₁-C₈alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, C₂-C₈acila, C₂-C₈acilamino, C₁-C₈alquiltio, arilalquiltio, ariltio, C₁-C₈alquilsulfinila, arilalquilsulfinila, arilsulfinila, C₁-C₈alquilsulfonila, arilalquilsulfonila, arilsulfonila, carbamoíla de C₀-C₆N-alquila, C₂-C₁₅N,N-dialquilcarbamoíla, C₃-C₇ cicloalquila, aroíla, arilóxi, éter de arilalquila, arila, arila fundida com um anel de cicloalquila ou heterociclo ou outra arila, C₃-C₇heterociclo, C₅-C₁₅heteroarila ou quaisquer destes anéis fundidos ou espiro-fundidos com uma cicloalquila, heterociclila, ou arila, em que cada um dos antecedentes é também opcionalmente substituído com uma ou mais porções listadas em (a), acima; e

(c) -(CR³²R³³)_s-NR³⁰R³¹,

em que s é de 0 (em cujo caso o nitrogênio é diretamente ligado à porção que é substituída) a 6,

- R^{32} e R^{33} são cada um independentemente hidrogênio, halo, hidroxila ou C_1 - C_4 alquila, e R^{30} e R^{31} são cada um independentemente hidrogênio, ciano, oxo, hidroxila, C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 heteroalquila, C_1 - C_8 alquenila, carboxamido, C_1 - C_3 alquil-carboxamido, carboxamido- C_1 - C_3 alquila, amidino,
- 5 C_2 - C_8 hidroxialquila, C_1 - C_3 alquilarila, aril- C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alquil-heteroarila, heteroaril- C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alquileterociclila, heterocicliil- C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alquilocicloalquila, cicloalquil- C_1 - C_3 alquila, C_2 - C_8 alcóxi, C_2 - C_8 alcóxi- C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_8 alcoxycarbonila, ariloxycarbonila, aril- C_1 - C_3 alcoxycarbonila, heteroariloxycarbonila, heteroaril- C_1 - C_3 alcoxycarbonila, C_1 -
- 10 C_8 acila, C_0 - C_8 alquil-carbonila, aril- C_0 - C_8 alquil-carbonila, heteroaril- C_0 - C_8 alquil-carbonila, cicloalquil- C_0 - C_8 alquil-carbonila, C_0 - C_8 alquil-NH-carbonila, aril- C_0 - C_8 alquil-NH-carbonila, heteroaril- C_0 - C_8 alquil-NH-carbonila, cicloalquil- C_0 - C_8 alquil-NH-carbonila, C_0 - C_8 alquil-O-carbonila, aril- C_0 - C_8 alquil-O-carbonila, heteroaril- C_0 - C_8 alquil-O-carbonila, cicloalquil- C_0 -
- 15 C_8 alquil-O-carbonila, C_0 - C_8 alquilsulfonila, arilalquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilalquilsulfonila, heteroarilsulfonila, C_0 - C_8 alquil-NH-sulfonila, arilalquil-NH-sulfonila, aril-NH-sulfonila, heteroarilalquil-NH-sulfonila, aroila de heteroaril-NH-sulfonila, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, aril- C_1 - C_3 alquila, cicloalquil- C_1 - C_3 alquila, heterocicliil- C_1 - C_3 alquila, heteroaril- C_1 - C_3 alquila, ou
- 20 grupo de proteção, em que cada um dos antecedentes é também opcionalmente substituído com uma ou mais porções listadas em (a), sobre; ou

- R^{30} e R^{31} considerados juntos com o N para o qual eles estão ligados formam uma heterociclila ou heteroarila cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
- 25 consiste em (a) acima, um grupo de proteção, e (X^{30} - Y^{31} -), em que a referida heterociclila pode ser em ponte (formando uma porção bicíclica com um metileno, etileno ou propileno em ponte); em que

- X^{30} é selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, $-C_0$ - C_3 alquil- C_2 - C_8 alquenil- C_0 - C_3 alquila, C C_0 -
- 30 C_3 alquil- C_2 - C_8 alquinil- C_0 - C_3 alquila, C_0 - C_3 alquil-O- C C_0 - C_3 alquila, HO- C C_0 - C_3 alquila, C_0 - C_3 alquil- $N(R^{30})$ -, C_0 - C_3 alquila, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquila, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquenila, $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 alquinila, $(N(R^{30})(R^{31}))_2$ -C=N,

C₀-C₃alquil-S(O)₀₋₂- C₀-C₃alquila, CF₃- C₀-C₃alquila, C₁-C₈heteroalquila, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, aril- C₀-C₃alquila, cicloalquil- C₀-C₃alquila, heterocicli- C₀-C₃alquila, heteroaril- C₀-C₃alquila, N(R³⁰)(R³¹)-heterocicli- C₀-C₃alquila, em que arila, cicloalquila, heteroarila e heterociclila

5 são opcionalmente substituídas com de 1 a 3 substituintes de (a); e

y³¹ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, -O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -O-C(O), -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S), -C(S)-N(R³⁰), -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹), -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹), -N(R³⁰)-C(NR³¹), C(NR³¹)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹), N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹), N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹), -S(O)₀₋₂, SO₂N(R³¹), -N(R³¹)-SO₂- e N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-.

Uma porção que é substituída é uma em que uma ou mais (por exemplo um a quatro, alternativamente de um a três e alternativamente um ou dois), hidrogênios foram substituídos independentemente com outro substituinte químico. Como um exemplo não limitante, fenilas substituídas incluem 2-fluorofenila, 3,4-diclorofenila, 3-cloro-4-fluoro-fenila, 2-fluoro-3-propilfenila. Como outro exemplo não limitante, n-octilas substituídas incluem 2,4-dimetil-5-etil-octila e 3-ciclopentil-octila. Incluído dentro desta definição são metilenos (-CH₂-) substituídos com oxigênio para formar carbonila -CO-.

20 Quando houver dois substituintes opcionais ligados aos átomos adjacentes de uma estrutura de anel, tal como por exemplo uma fenila, tiofenila, ou piridinila, os substituintes, juntos com os átomos para os quais eles são ligados, opcionalmente formam uma cicloalquila ou um heterociclo de 5 ou 6 membros que têm 1, 2, ou 3 heteroátomos anelares.

25 Em algumas modalidades, um grupo hidrocarbila, heteroalquila, heterocíclico e/ou arila é não substituído.

Em algumas modalidades, um grupo arila e/ou hidrocarbila, heteroalquila, heterocíclico é substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados.

30 Exemplos de substituintes em grupos alquila incluem, mas não estão limitados a, hidroxila, halogênio (por exemplo, um substituinte de halogênio ou substituintes de halo múltiplo únicos; no caso posterior, grupos tais

- como CF_3 ou um grupo alquila transporta Cl_3), oxo, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo, arila, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{Re}$, $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{Re}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ou $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$, em que R^a é hidrogênio, alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo ou arila; R^b , R^c e R^d são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclo ou arila, ou disse R^b e R^c junto com o N para o qual eles estão opcionalmente ligados formam um heterociclo; e R^e é alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, heterociclo ou arila. Nos substituintes exemplares acima mencionados, grupos tais como alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquenila, heterociclo e arila podem ser opcionalmente substituídos.
- Exemplos de substituintes em grupos alquenila e alquinila incluem, mas não estão limitados a, alquila ou alquila substituída, assim como esses grupos relacionados como exemplos de substituintes de alquila.
- Exemplos de substituintes em grupos cicloalquila incluem, mas não estão limitados a, nitro, ciano, alquila ou alquila substituída, assim como estes grupos relacionados acima como exemplos de substituintes de alquila.
- Outros exemplos de substituintes incluem, mas não estão limitados a, substituintes cíclicos fundidos ligados por espiro, por exemplo, cicloalquila ligada por espiro, cicloalquenila ligada por espiro, heterociclo ligado por espiro (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido, ou arila fundida, onde os substituintes de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila acima mencionada podem eles próprios ser opcionalmente substituídos.
- Exemplos de substituintes em grupos cicloalquenila incluem, mas não estão limitados a, nitro, ciano, alquila, ou alquila substituída, assim como estes grupos relacionados como exemplos de substituintes de alquila.
- Outros exemplos de substituintes incluem, mas não estão limitados a, substituintes cíclicos fundidos ou ligados por espiro, por exemplo cicloalquila liga-

- da por espiro, cicloalquenila ligada por espiro, heterociclo ligado por espiro (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido, ou arila fundida onde substituintes de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila acima mencionados podem ser eles mesmo opcionalmente substituídos.

- Exemplos de substituintes em grupos arila incluem, mas não estão limitados a, nitro, cicloalquila ou cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída, ciano, alquila ou substituída alquila, assim como esses grupos acima recitados como exemplos de substituintes de alquila.
- 10 Outros exemplos de substituintes incluem, mas não estão limitados a, grupos cíclicos fundidos, tais como cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido, ou arila fundida onde os substituintes de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila acima mencionados podem eles mesmos ser opcionalmente substituídos. Ainda Outros exemplos de substituintes em
- 15 grupos arila (fenila, como um exemplo não limitante) incluem, mas não estão limitados a, haloalquila e aqueles grupos relacionados como exemplos de substituintes de alquila.

- Exemplos de substituintes em grupos heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, nitro, oxo (isto é, = O), ciano, alquila, alquila substituída, assim como aqueles grupos relacionados como exemplos de substituintes de alquila. Outros substituintes de exemplos em grupos heterocíclico
- 20 incluem, mas não estão limitados a, substituintes cíclicos fundidos ou ligados por espiro a qualquer ponto adequado ou pontos de ligação, por exemplo
- 25 cicloalquila ligada por espiro, cicloalquenila ligada por espiro, heterociclo ligado por espiro (excluindo heteroarila), cicloalquila fundida, cicloalquenila fundida, heterociclo fundido e arila fundida onde os substituintes de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo e arila acima mencionados podem eles mesmos ser opcionalmente substituídos.

- 30 Em algumas modalidades, um grupo heterocíclico é substituído em carbono, nitrogênio e/ou enxofre a uma ou mais posições. Exemplos de substituintes em nitrogênio incluem, mas não são limitados a alquila, arila,

aralquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, arilcarbonila, arilsulfonila, alcoxicarbonila, ou aralcoxicarbonila. Exemplos de substituintes em enxofre incluem, mas não estão limitados a , oxo e C₁₋₆alquila. Em algumas modalidades, nitrogênio e heteroátomos de enxofre podem independentemente ser opcionalmente oxidados e heteroátomos de nitrogênio podem independentemente ser quaternizados opcionalmente.

Em algumas modalidades, substituintes em grupos de anel, tais como arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila, incluem halogênio, alquila e/ou alcóxi.

10 Em algumas modalidades, substituintes em grupos alquila incluem halogênio e/ou hidróxi.

Uma "halo-hidrocarbila" tal como empregado aqui é uma porção de hidrocarbila, em que de um a todos os hidrogênios foram substituído com um ou mais halo.

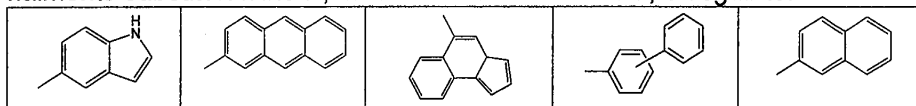
15 O termo "halogênio" ou "halo" como empregado aqui refere-se a cloro, bromo, flúor, ou iodo. Tal como empregado aqui, o termo "acila" refere-se a um substituinte de alquilcarbonila ou arilcarbonila. O termo "acilamino" refere-se a um grupo amida ligado ao átomo de nitrogênio (isto é, R-CO-NH-). O termo "carbamoíla" refere-se a um grupo de amida ligado ao átomo de carbono de carbonila (isto é, NH₂-CO). O átomo de nitrogênio de um substituinte de acilamino ou carbamoíla é adicionalmente opcionalmente substituído. O termo "sulfonamido" refere-se a um substituinte de sulfonamida ligado pelo enxofre ou o átomo de nitrogênio. O termo "amino" é significado para incluir NH₂, alquilamino, dialquilamino (em que cada alquila pode ser a mesma ou diferente), arilamino, e os grupos amino cíclicos. O termo "ureído" tal como empregado aqui refere-se a uma porção de ureia não substituída.

O termo "radical" tal como empregado aqui significa uma porção química que compreende um ou mais elétrons não pareados.

30 Onde substituintes opcionais são selecionados de "um ou mais" grupos será entendido que esta definição inclui todo os substituintes que são escolhidos dentro dos grupos especificados ou de dentro dos grupos especi-

ficados nas combinações de todos grupos específicos.

Além disso, os substituintes em porções cíclicas (isto é, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila) incluem porções de 5 a 6 membros mono e 9 a 14 membros bicíclicas fundidas com porção de origem cíclica para formar um sistema de anel bi tricíclico fundido. Substituintes em porções cíclicas também incluem porções de 5 a 6 membros mono e 9 a 14 membros bicíclicas ligadas à porção cíclica de origem por um ligação covalente para formar um sistema de anel bi ou tricíclico. Por exemplo, uma fenila opcionalmente substituída inclui, mas não estão limitados a, o seguinte:



Uma porção "não substituída" (por exemplo, cicloalquila não substituída, heteroarila não substituída, etc.) significa uma porção como definida acima que não tem quaisquer substituintes opcionais.

Um anel carbocíclico saturado de 3 a 8 membros não saturado ou parcialmente não saturado é por exemplo um anel carbocíclico de quatro a sete membros, alternativamente um de cinco a ou seis membros, saturado ou não saturado. Exemplos de anéis carbocíclicos de três a oito membros saturado ou não saturado incluem fenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila.

Um grupo carboxílico e heterocíclico saturado ou não saturado pode condensar com outro grupo saturado ou heterocíclico para formar um grupo bicíclico, por exemplo um grupo carbocíclico ou de nove a doze membros saturado ou não saturado bicíclico. Grupos bicíclicos incluem naftila, quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolila, 1,4-benzoxanila, indanila, indolila, e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila.

Quando um grupo carbocíclico ou heterocíclico é substituído por dois grupos C_1 - C_6 alquila, os dois grupos alquila podem combinar juntos para formar uma cadeia de alquilenos, por exemplo uma cadeia de C_1 - C_3 alquilenos. Grupos carbocíclico ou heterocíclico tendo esta estrutura reticulada incluem biciclo[2,2,2]octanila e norbornanila.

As expressões "inibidor de quinase" e inibidor de "atividade de

quinase", e outros mais, são empregadas para identificar um composto que é capaz de interagir com uma quinase e inibir sua atividade enzimática.

A expressão "atividade enzimática de inibidor de quinase" é empregada para significar redução da capacidade de uma quinase para transferir um grupo de fosfato de uma molécula de doador, tal como ATP, para uma molécula-alvo específica (substrato). Por exemplo, a inibição da atividade de quinase pode pelo menos ser aproximadamente de 10%. Em algumas modalidades da invenção, tal redução de atividade de quinase é pelo menos cerca de 25%, alternativamente pelo menos cerca de 50%, alternativamente pelo menos cerca de 75%, e alternativamente pelo menos cerca de 90%. Em outras modalidades, atividade de quinase está reduzida antes de pelo menos 95% e alternativamente antes de pelo menos 99%. O valor de IC_{50} é a concentração de inibidor de quinase que reduz a atividade de uma quinase a 50% da enzima desinibida.

Os termos "inibidor de sinalização de receptor de VEGF" são empregados para identificar um composto tendo uma estrutura como definida aqui que, é capaz de interagir com um receptor de VEGF e inibir a atividade do receptor de VEGF. Em algumas modalidades, tal redução de atividade é pelo menos cerca de 50%, alternativamente pelo menos cerca de 75%, e alternativamente pelo menos cerca de 90%. Em algumas modalidades, atividade está reduzida antes de pelo menos 95% e alternativamente antes de pelo menos 99%.

A expressão "quantidade eficaz de inibição" é significada para denotar uma dosagem suficiente para causar inibição da atividade de quinase. A quantidade de um composto da invenção que constitui uma "quantidade eficaz de inibição" variará, dependendo do composto, a quinase, e outros mais. A quantidade eficaz de inibição pode ser determinada habitualmente por alguém de ordinária versatilidade na técnica. A quinase pode estar em uma célula, que por sua vez pode estar em um organismo multicelular. O organismo multicelular pode, por exemplo, ser uma planta, um fungo ou um animal, por exemplo um mamífero e por exemplo um ser humano. Os fungos podem estar infectando uma planta ou um mamífero, por exemplo um ser

humano, e poderia ser localizado então em e/ou na planta ou mamífero.

Em uma modalidade exemplar, tal inibição é específica, isto é, o inibidor de quinase reduz a capacidade de uma quinase para transferir um grupo fosfato de uma molécula de doador, tal como ATP, para uma molécula-alvo específica (substrato) a uma concentração que é menor do que a concentração do inibidor que é exigido para produzir outro, efeito biológico não relacionado. Por exemplo, a concentração do inibidor requerida para atividade inibidora de quinase é pelo menos 2 vezes menor, alternativamente pelo menos 5 vezes, alternativamente pelo menos 10 vezes menor, e alternativamente pelo 20 vezes menor que a concentração exigida para produzir um efeito biológico não relacionado.

Por conseguinte, a invenção fornece um método para inibir atividade enzimática de quinase, compreendendo contactar a quinase com uma quantidade eficaz de inibição de um composto ou composição de acordo com a invenção. Em algumas modalidades, a quinase está em um organismo. Por conseguinte, a invenção fornece um método para inibir atividade de quinase enzimática em um organismo, compreendendo administrar ao organismo uma quantidade eficaz de inibição de um composto ou composição de acordo com a invenção. Em algumas modalidades, o organismo é um mamífero, por exemplo um mamífero domesticado. Em algumas modalidades, o organismo é um ser humano.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" como empregada aqui é uma quantidade de um composto da invenção que quando administrada a um paciente, produz o efeito terapêutico desejado. O efeito terapêutico depende da doença a ser tratada e os resultados desejados. Como tal, o efeito terapêutico pode ser tratamento de um estado de doença. Além disso, o efeito terapêutico pode ser inibição da atividade de quinase. A quantidade de um composto da invenção que constitui uma "quantidade terapeuticamente eficaz" variará, dependendo do composto, do estado de doença e sua gravidade, a idade do paciente a ser tratado, e outros mais. A quantidade de terapeuticamente eficaz pode ser determinada rotineiramente por alguém de ordinária versatilidade na técnica.

Em algumas modalidades, o efeito terapêutico é inibição de angiogênese. A frase "inibição de angiogênese" é empregada para denotar uma capacidade de um composto de acordo com a presente invenção para retardar o crescimento de vasos sanguíneos, tal como vasos sanguíneos contactados com o inibidor quando comparado a vasos sanguíneos não contactados. Em algumas modalidades, angiogênese é angiogênese de tumor. A frase "angiogênese de tumor" é pretendida para se referir à proliferação de vasos sanguíneos que penetram em ou caso contrário contactar um crescimento canceroso, como um tumor. Em algumas modalidades, angiogênese é formação de vaso sanguíneo anormal no olho.

Em uma modalidade exemplar, angiogênese é retardada pelo menos 25% quando comparada à angiogênese de vasos sanguíneos não-contactados, alternativamente pelo menos 50%, alternativamente pelo menos 75%, alternativamente pelo menos 90%, alternativamente pelo menos 95%, e alternativamente, pelo menos 99%. Alternativamente, angiogênese é inibida por 100% (isto é, os vasos sanguíneos não aumentam em tamanho ou número). Em algumas modalidades, a frase "inibição de angiogênese" inclui regressão no número ou tamanho de vasos sanguíneos, quando comparado aos vasos sanguíneos não contactados. Desse modo, um composto de acordo com a invenção que inibe angiogênese pode induzir interrupção de crescimento de vaso sanguíneo, interrupção de crescimento de vaso sanguíneo, ou pode induzir regressão de crescimento de vaso sanguíneo.

Por conseguinte, a invenção fornece um método para inibir angiogênese em um animal, compreendendo administrando a um animal com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição da invenção. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero, por exemplo um mamífero domesticado. Em algumas modalidades, o animal é um ser humano.

Em algumas modalidades, o efeito terapêutico é tratamento de uma doença, distúrbio ou condição oftálmica. A frase "tratamento de uma doença, distúrbio ou condição oftálmica" é pretendida para se referir à capacidade de um composto de acordo com a presente invenção para tratar uma

doença, distúrbio ou condição oftálmica exsudativa e/ou inflamatória, um distúrbio relacionado à permeabilidade e/ou integridade de vaso retiniano prejudicada, um distúrbio relacionado ao rompimento de microvaso retiniano conduzindo à hemorragia focal, uma doença da parte posterior do olho, uma
5 doença retiniana, ou uma doença da parte anterior do olho, ou outra doença, distúrbio ou condição oftálmica.

Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição oftálmica inclui, mas não está limitada a, Degeneração Macular Relacionada com a Idade (ARMD), degeneração macular exsudativa (também conhecida
10 como degeneração macular relacionada com a idade "úmida" ou neovascular (AMD úmida)), edema macular, degeneração macular disciforme envelhecida, edema macular cistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatia diabética, Neurorretinopatia Macular Aguda, Coriorretinopatia Serosa Central, coriorretinopatia, Neovascularização Coroide, maculopatia neovas-
15 cular, glaucoma neovascular, retinopatias arteriais e venosas obstrutivas (por exemplo, Oclusão Venosa Retiniana ou Oclusão Arterial Retiniana), Oclusão da Veia Retinal Central, Coagulopatia Intravascular Disseminada, Oclusão da Veia Retinal Ramificada, Alterações de Fundo Hipertensivo, Síndrome Isquêmica Ocular, Microaneurismas Arteriais Retinianos, Doença de
20 Coat, Telangiectasia Parafoveal, Oclusão da Veia Hemirretinal, Papiloflebite, Oclusão da Artéria Retinal Central, Oclusão da Artéria Retinal Ramificada, Doença da Artéria Carótida (CAD), Angiite de Galho Congelado, Retinopatia Falciforme e outras Hemoglobiopatias, Estrias Angioides, edema macular que ocorre como resultado de etiologias tais como doença (por exemplo,
25 Edema Macular Diabético), lesão ocular ou cirurgia ocular, isquemia ou degeneração retiniana produzidas por exemplo por lesão, trauma ou tumores, uveíte, irite, vasculite retiniana, endoftalmite, pan-oftalmite, oftalmia metastática, coroidite, epitelite pigmentar retiniana, conjuntivite, ciclite, esclerite, episclerite, neurite ótica, neurite ótica retrobulbar, ceratite, blefarite, descolamento
30 exsudativo da retina, úlcera da córnea, úlcera conjuntival, ceratite numular crônica, ceratite de Thygeson, úlcera de Mooren progressiva, uma doença inflamatória ocular causada por infecção bacteriana ou viral ou por

uma operação oftálmica, uma doença inflamatória ocular causada por uma lesão física ao olho, e um sintoma causado por uma doença inflamatória ocular incluindo prurido, dilatação para fora, edema e úlcera, eritema, eritema exsudativo multiforme, eritema nodoso, eritema anular, escleroedema, dermatite, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema de glote, laringite subglótica, bronquite, rinite, faringite, sinusite, laringite ou otite média.

Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição oftálmica inclui, mas não está limitada a, degeneração macular relacionada com a idade, retinopatia diabética, edema retiniano, oclusão da veia retinal, glaucoma neovascular, retinopatia da prematuridade, degeneração retiniana pigmentar, uveíte, neovascularização corneana ou vitreorretinopatia proliferativa.

Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição oftálmica é degeneração macular relacionada com a idade, retinopatia diabética ou edema retiniano.

Por conseguinte, a invenção fornece um método para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição oftálmica em um animal, compreendendo administrar a um animal com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição da invenção. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero, por exemplo, um mamífero domesticado. Em algumas modalidades, o animal é um ser humano.

Em algumas modalidades, o efeito terapêutico é a inibição de neovascularização retiniana. A frase "inibição de neovascularização retiniana" é pretendida para referir-se à capacidade de um composto de acordo com a presente invenção para retardar o crescimento de vasos sanguíneos no olho, por exemplo, novos vasos sanguíneos que se originam de veias retinianas, por exemplo, para retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos que se originam de veias retinianas e se estendem ao longo da superfície interna (vitreal) da retina.

Em uma modalidade exemplar, a neovascularização retiniana é retardada em pelo menos 25% quando comparada à neovascularização reti-

niana de vasos sanguíneos não contactados, alternativamente pelo menos 50%, alternativamente pelo menos 75%, alternativamente pelo menos 90%, alternativamente pelo menos 95%, e alternativamente, pelo menos 99%. Alternativamente, a neovascularização retiniana é inibida em 100% (isto é, os vasos sanguíneos não aumentam em tamanho ou número). Em algumas modalidades, a frase "inibição de neovascularização retiniana" inclui regressão no número ou tamanho dos vasos sanguíneos, quando comparados aos vasos sanguíneos não contactados. Por conseguinte, um composto de acordo com a invenção que inibe a neovascularização retiniana pode induzir o retardamento do crescimento de vasos sanguíneos, interrupção do crescimento de vasos sanguíneos, ou induzir regressão do crescimento de vasos sanguíneos.

Por conseguinte, a invenção fornece um método para a inibição de neovascularização retiniana em um animal, compreendendo administrar a um animal com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição da invenção. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero, por exemplo, um mamífero domesticado. Em algumas modalidades, o animal é um ser humano.

Em algumas modalidades, o efeito terapêutico é a inibição de proliferação celular. A frase "inibição de proliferação celular" é empregada para denotar uma capacidade de um composto de acordo com a presente invenção para retardar o crescimento de células contactadas com o inibidor quando comparadas às células não contactadas. Uma avaliação de proliferação celular pode ser feita por contagem das células contactadas e não contactadas empregando-se um Contador de Células Coulter (Coulter, Miami, Fla.) ou um hemocitômetro. Onde as células estão em um crescimento sólido (por exemplo, um tumor sólido ou órgão), uma tal avaliação de proliferação celular pode ser feita por medição do crescimento com calibrador ou comparação do tamanho do crescimento de células contactadas com células não contactadas.

Em uma modalidade exemplar, o crescimento de células contactadas com o inibidor é retardado em pelo menos 25% quando comparado ao

crescimento de células não contactadas, alternativamente pelo menos 50%, alternativamente pelo menos 75%, alternativamente pelo menos 90%, alternativamente pelo menos 95%, e alternativamente, pelo menos 99%. Alternativamente, a proliferação celular é inibida em 100% (isto é, as células contactadas não aumentam em número). Em algumas modalidades, a frase "inibição da proliferação celular" inclui uma redução no número ou tamanho de células contactadas, quando comparadas às células não contactadas. Por conseguinte, um composto de acordo com a invenção que inibe proliferação celular em uma célula contactada pode induzir a célula contactada a sofrer retardamento de crescimento, a sofrer interrupção de crescimento, a sofrer morte celular programada (isto é, à apoptose), ou a sofrer morte celular necrótica.

Em algumas modalidades, a célula contactada é uma célula neoplásica. A expressão "célula neoplásica" é empregada para denotar uma célula que apresenta crescimento celular anormal. Em algumas modalidades, o crescimento celular anormal de uma célula neoplásica é crescimento celular aumentado. Uma célula neoplásica pode ser uma célula hiperplásica, uma célula que apresenta uma deficiência de inibição por contato de crescimento *in vitro*, uma célula tumoral benigna que é incapaz de metástase *in vivo*, ou uma célula cancerosa que é capaz de metástase *in vivo* e que pode tornar a ocorrer depois de tentada a remoção. O termo "tumorigênese" é empregado para denotar a indução de proliferação celular que conduz ao desenvolvimento de um crescimento neoplásico.

Em algumas modalidades, a célula contactada está em um animal. Por conseguinte, a invenção fornece um método para o tratamento de uma doença ou condição proliferativa celular em um animal, compreendendo administrar a um animal com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição da invenção. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero, por exemplo, um mamífero domesticado. Em algumas modalidades, o animal é um ser humano.

A expressão "doença ou condição proliferativa celular" é pretendida para se referir a qualquer condição caracterizada por crescimento celu-

lar anormal, tal como proliferação celular anormalmente aumentada. Exemplos de tais doenças ou condições proliferativas celulares sensíveis à inibição e tratamento incluem, mas não estão limitados a, câncer. Exemplos de tipos particulares de câncer incluem, mas não estão limitados a, câncer de mama, câncer do pulmão, câncer de cólon, câncer retal, câncer da bexiga, 5 câncer da próstata, leucemia e câncer renal. Em algumas modalidades, a invenção fornece um método para a inibição da proliferação de células neoplásicas em um animal compreendendo administrar a um animal tendo pelo menos uma célula neoplásica presente em seu corpo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou uma composição do mesmo. 10

O termo "paciente" tal como empregado aqui para os propósitos da presente invenção inclui seres humanos e outros animais, por exemplo, mamíferos, e outros organismos. Por conseguinte, os compostos, composições e métodos da presente invenção são aplicáveis tanto à terapia humana 15 quanto às aplicações veterinárias. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero, por exemplo, um ser humano.

Os termos "tratando", "tratamento", ou similares, tal como empregados aqui abrangem o tratamento de um estado de doença em um organismo, e inclui pelo menos um dentre: (i) impedir o estado de doença de 20 ocorrer, em particular, quando tal animal está predisposto ao estado de doença mas ainda não foi diagnosticado como o tendo; (ii) inibir o estado de doença, isto é, interromper parcialmente ou completamente seu desenvolvimento; (iii) aliviar o estado de doença, isto é, causar a regressão de sintomas do estado de doença, ou melhorar um sintoma da doença; e (iv) reversão ou regressão do estado de doença, tal como eliminação ou cura da doença. Em algumas modalidades da presente invenção o organismo é um animal, por exemplo um mamífero, por exemplo um primata, por exemplo um ser humano. Como é conhecido na técnica, ajustes com relação à liberação 25 sistêmica versus localizada, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco, a gravidade da condição, etc., podem ser necessários, e serão determináveis com experimentação de 30

rotina por alguém de ordinária versatilidade na técnica. Em algumas modalidades, os termos "tratando", "tratamento", ou similares, tais como empregados aqui abrangem o tratamento de um estado de doença em um organismo e incluem pelo menos um dentre (ii), (iii) e (iv) acima citados.

- 5 A administração para doenças, distúrbios ou condições não oftálmicas pode ser através de qualquer via, incluindo, sem limitação, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal, ou intrarretal. Em algumas modalidades, os compostos da invenção são administrados intravenosamente em uma rotina de hospital. Em algumas modalidades,
- 10 a administração pode ser pela via oral.

Exemplos de vias de administração para doenças, distúrbios e condições oftálmicas incluem mas não estão limitados a, sistêmicas, periorculares, retrobulbares, intracanaliculares, injeção intravítreal, tópica (por exemplo, colírios), injeção subconjuntival, sub-Tenon, transcleral, intracamer-

15 ral, injeção sub-retiniana, eletroporação, e implante de liberação prolongada. Outras vias de administração, outros locais de injeção ou outras formas de administração para situações oftálmicas serão conhecidas ou contempladas por alguém versado na técnica e entende-se que estão dentro do escopo da presente invenção.

- 20 Em algumas modalidades da presente invenção, vias de administração para doenças, distúrbios e condições oftálmicas incluem injeção tópica, injeção subconjuntival, injeção intravítreal, ou outras vias oculares, sistemicamente, ou outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica para um paciente em seguida à cirurgia ocular.

- 25 Em algumas outras modalidades da presente invenção, vias de administração para doenças, distúrbios e condições oftálmicas incluem injeção tópica, intravítreal, transcleral, periocular, conjuntival, sub-tenon, intracamerar, sub-retiniana, subconjuntival, retrobulbar, ou intracanalicular.

- Em algumas modalidades da presente invenção, vias de administração para doenças, distúrbios e condições oftálmicas incluem administração tópica (por exemplo, colírios), administração sistêmica (por exemplo, oral ou intravenosa), injeção subconjuntival, injeção periocular, injeção intra-
- 30

vitreal, e implante cirúrgico.

Em algumas modalidades da presente invenção, vias de administração para doenças, distúrbios e condições oftálmicas incluem injeção intravitreal, injeção periocular, e implante de liberação prolongada.

- 5 Em algumas modalidades da presente invenção, uma injeção intraocular pode ser no vítreo (intravitreal), sob a conjuntiva (subconjuntival), atrás do olho (retrobulbar), na esclera, sob a Cápsula de Tenon (sub-Tenon), ou pode ser em uma forma de depósito.

- 10 Os compostos da presente invenção formam sais que estão também no escopo desta invenção. Referência para um composto da invenção, por exemplo um composto de Fórmula (I), aqui é entendido para incluir referência aos sais do mesmo, a menos que de outra forma indicado.

O termo "sal(ais)", tal como empregado aqui, denota sais básicos e/ou acídicos formados com ácidos e bases orgânicas e/ou inorgânicas.

- 15 Além disso, quando um composto da presente invenção contém ambos uma porção básica, tal como mas não limitada a uma piridina ou imidazol, e uma porção acídica tal como mas não limitada a um ácido carboxílico, zwitterions ("sais internos") pode ser formada e pode ser incluída no termo "sal(ais)" tal como empregado aqui. Sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, não tóxico
- 20 (apresenta mínimo ou nenhum efeito toxicológico indesejado), fisiologicamente aceitável) são preferidos, embora outros sais também são úteis, por exemplo, nas etapas de isolamento ou purificação que podem ser empregadas durante a preparação. Sais dos compostos da invenção podem ser formados, por exemplo, por reação de um composto da presente invenção com
- 25 uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um em que os sais precipitam-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

- 30 Os compostos da presente invenção que contêm uma porção básica, tal como mas não limitada a uma amina ou um anel de piridina ou imidazol, podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos de sais de adição de ácidos incluem acetatos (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido triacético, por exemplo,

ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digliconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glico-heptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, 5 heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidratos, iodidratos, hidroxietanossulfonatos (por exemplo, 2-hidroxietanossulfonatos), lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos (por exemplo, 2-naftalenossulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por exemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tais como aqueles formados com ácido sulfúrico), 10 sulfonatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos tal como tosilatos, undecanoatos, e outros mais.

Os compostos da presente invenção que contêm uma porção ácida, tal como mas não limitada a um ácido carboxílico, podem formar sais com uma variedade de bases orgânicas e inorgânicas. Exemplos de sais 15 básicos incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metal alcalinoterroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas tais como benzatinas, diciclo-hexilaminas, hidrabaminas (formadas com N,N-bis(desidroabietil)etilenodiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, aminas de t-butila, e sais com aminoácidos tais como arginina, 20 lisina e outros mais. Grupos que contêm nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo metila, etila, propila e cloreto de butila, brometos e iodetos), sulfatos de dialquila (por exemplo sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila), haletos de 25 cadeia longa (por exemplo cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), haletos de araquila (por exemplo brometos de benzila e fenetila), e outros.

Tal como empregada aqui, a expressão "sais farmaceuticamente 30 aceitáveis" é pretendida para significar sais que mantêm a atividade biológica desejada dos compostos acima identificados e exibem mínimo ou nenhum efeito toxicológico indesejado. Exemplos de tais sais incluem, mas não

estão limitados a, sais formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e outros mais), e sais formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tânico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutamico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido metanosulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido poligalacturônico. Outros sais incluem sais quaternários farmaceuticamente aceitáveis conhecidos por aqueles versados na técnica, que especificamente incluem o sal de amônio quaternário da fórmula $-NR^+Z^-$, em que R é hidrogênio, alquila, ou benzila, e Z é um contraíon, incluindo cloreto, brometo, iodeto, $-O$ -alquila, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, ou carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartarato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benziloato, e difenilacetato).

Outro aspecto da invenção fornece composições que compreendem um composto de acordo com a presente invenção. Por exemplo, em algumas modalidades da invenção, uma composição compreende um composto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, complexo ou profármaco de um composto de acordo com a presente invenção presente em pelo menos cerca de 30% de excesso enantiomérico ou diastereomérico. Em algumas modalidades da invenção, o composto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, complexo ou profármaco está presente em pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 80%, ou ainda pelo menos cerca de 90% de excesso enantiomérico ou diastereomérico. Em algumas modalidades da invenção, o composto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, complexo ou profármaco está presente em pelo menos cerca de 95%, alternativamente pelo menos cerca de 98% e alternativamente pelo menos cerca de 99% de excesso enantiomérico ou diastereomérico. Em outras modalidades da invenção, um composto, N-óxido, hidrato, solvato, sal farmaceuticamente aceitável, complexo ou profármaco está presente como uma mistura substancialmente racêmica.

Alguns compostos da invenção podem ter centros quirais e/ou

- centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e deve ser entendido que a invenção abrange todos os tais isômeros ópticos, enantioméricos, diastereoisoméricos e geométricos. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos descritos aqui. Onde os compostos da
- 5 invenção incluem centros quirais, a invenção abrange os isômeros enantiomericamente e/ou diastereomericamente puros de tais compostos, as misturas enantiomericamente e/ou diastereomericamente enriquecidas de tais compostos, e as misturas racêmicas e escalêmicas de tais compostos. Por exemplo, uma composição pode incluir uma mistura de enantiômeros ou di-
- 10 astereômeros de um composto de Fórmula (I) em pelo menos cerca de 30% de excesso diastereomérico ou enantiomérico. Em algumas modalidades da invenção, o composto está presente em pelo menos cerca de 50% de excesso enantiomérico ou diastereomérico, em pelo menos cerca de 80% de excesso enantiomérico ou diastereomérico, ou ainda em pelo menos cerca
- 15 de 90% de excesso enantiomérico ou diastereomérico. Em algumas modalidades da invenção, o composto está presente em pelo menos cerca de 95%, alternativamente em pelo menos cerca de 98% de excesso enantiomérico ou diastereomérico, e alternativamente em pelo menos cerca de 99% de excesso enantiomérico ou diastereomérico.
- 20 Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R. As formas racêmicas podem ser resolvidas através de métodos físicos, tais como, por exemplo, cristalização fracionária, separação ou cristalização de derivados diastereoméricos ou separação através de cromatografia de coluna quiral. Os isômeros ópticos individuais podem ser obtidos
- 25 ou a partir de precursores/ intermediários quirais ou a partir dos racematos por qualquer método adequado, incluindo sem limitação, métodos convencionais, tais como, por exemplo, formação de sal com um ácido opticamente ativo seguida por cristalização.
- A presente invenção também inclui profármacos de compostos
- 30 da invenção. O termo "profármaco" é pretendido para representar um composto covalentemente ligado a um veículo, cujo profármaco é capaz de liberar o ingrediente ativo quando o profármaco é administrado a um paciente

mamífero. A liberação do ingrediente ativo ocorre *in vivo*. Os profármacos podem ser preparados por técnicas conhecidas por alguém versado na técnica. Estas técnicas geralmente modificam grupos funcionais adequados em um determinado composto. Entretanto, estes grupos funcionais modificados regeneram grupos funcionais originais através de manipulação de rotina ou *in vivo*. Profármacos de compostos da invenção incluem compostos em que um grupo hidróxi, amino, carboxílico, ou um similar é modificado. Exemplos de profármacos incluem, mas não estão limitados a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formiato e benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonil) de hidróxi ou grupos funcionais aminos em compostos da presente invenção), amidas (por exemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, e outros mais), e outros mais.

Os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, como é ou como um profármaco, por exemplo na forma de um em éster hidrolisável *in vivo* ou em amida hidrolisável *in vivo*. Um em éster hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção que contém grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool de origem. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de C₁-C₆alcóximetila (por exemplo, metoximetila), ésteres de C₁-C₆alcanoiloximetila (por exemplo, por exemplo pivaloiloiloximetila), ésteres de ftalidila, ésteres de C₃-C₈cicloalcoxycarbonilóxi-C₁-C₆alquila (por exemplo, 1-ciclo-hexilcarboniloxietila); ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila (por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de C₁-C₆alcóxicarboniloxietila (por exemplo, 1-metoxycarboniloxietila) e pode ser formado em qualquer grupo carbóxi adequado nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção que contém um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres de α -aciloxialquila e compostos relacionados nos quais como um resultado da hidrólise *in vivo* da composição de éster produzem o grupo hidróxi de origem. Exemplos de éteres de α -aciloxialquila incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção dos grupos de formação

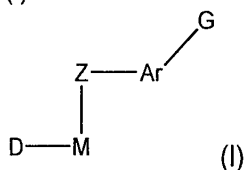
- de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi incluem alcanóila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituída e fenilacetila, alcóxicarbonila (para fornecer ésteres de carbonato de alquila), dialquilcarbamoíla e N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla (para produzir carbamatos), N,N-dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados em um átomo de nitrogênio de anel por meio de um grupo metileno à posição 3 ou 4 do anel de benzoíla. Um valor adequado para uma amida hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção que contém um grupo carbóxi é, por exemplo, uma amida de N-C₁-C₆alquila ou N,N-di-C₁-C₆alquila tal como amida de N-metila, N-etila, N-propila, N,N-dimetila, N-etil-N-metila ou N,N-dietila.

- Na administração a um paciente, o profármaco sofre conversão química através de processos metabólicos ou químicos para produzir um composto da presente invenção, por exemplo, um sal e/ou solvato do mesmo. Os solvatos dos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, hidratos.

- Ao longo do relatório descritivo, modalidades de um ou mais substituintes químicos são identificadas. Também abrangidas são as combinações de várias modalidades. Por exemplo, a invenção descreve algumas modalidades de D nos compostos e descreve algumas modalidades do grupo G. Assim, como um exemplo, também contemplou como no escopo da invenção é composto em qual exemplos de D são como descrito e em qual exemplos de grupo que G são como descrito.

Compostos

- De acordo com uma modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula (I):



- incluindo N-óxidos, hidratos, solvatos, sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos e complexos dos mesmos, e misturas racêmicas e escalêmicas, diastereômeros e enantiômeros dos mesmos,

em que,

D é selecionado do grupo que consiste em um sistema de anel aromático, heteroaromático, cicloalquila ou heterocíclico, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 5 R^{38} independentemente selecionados;

M é uma porção heterocíclica fundida opcionalmente substituída;

Z é -O-;

Ar é um sistema de anel aromático de 5 a 7 membros, que é opcionalmente substituído com 0 a 4 grupos R^2 ; e

10 G é um grupo B-L-T, em que

B é $-N(R^{13})-$ ou $-C(=S)-$;

L é selecionado do grupo que consiste em $-C(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)C_0-C_1\text{alquil}-C(=O)N(R^{13})-$, e $-C(=O)-$, em que um grupo alquila do grupo L acima mencionado é opcionalmente substituído; e

15 T é selecionado do grupo que consiste em $-C_0-C_5\text{alquila}$, $-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-O-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-O-C_0-C_5\text{alquila}$, $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5\text{alquil-Q}$, $-C_0-C_5\text{alquil-S(O)}_2\text{-Q}$, e $-C(=S)-N(R^{13})-C_0-C_5\text{alquila}$, em que cada $C_0-C_5\text{alquila}$ é opcionalmente substituída;

em que

20 cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, $C_1-C_6\text{ alquila}$ opcionalmente substituída, $-C_0-C_6\text{alquil}$ (heterociclo opcionalmente substituído), $-C_2-C_6\text{alquenil}=N\text{-heterociclo}-C_1-C_6\text{alquila}$ opcionalmente substituída, $-CH=N\text{-heterociclo}$ opcionalmente substituído, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$, $-(CH_2)_jNR^{39}C(O)(CH_2)_jO(CH_2)_jOR^3$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ e $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$;

em que

25 cada j é um número inteiro que independentemente varia de 0 a 4, alternativamente 1 a 2,

n é um número inteiro que varia de 0 a 6,

x é um número inteiro que varia de 0 a 6, alternativamente 2 a 3,

- cada i é independentemente 2 ou 3, e
as porções de $-(CH_2)_n-$ dos grupos R^{38} precedentes são opcionalmente substituídas com C_1-C_6 alquila;
 R^{36} é H ou $-(CH_2)_{n3}OR^{37}$;
- 5 em que
 $n3$ é um número inteiro que varia de 0 a 6;
com a condição de que quando R^{36} e R^{39} forem ambos ligados ao mesmo nitrogênio, então R^{36} e R^{39} não sejam ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio;
- 10 cada R^{37} é independentemente selecionado de H, C_1-C_6 alquila, $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nO-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nC_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_3-C_{10}$ cicloalquila, $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nO-C_3-C_{10}$ cicloalquila e $-(CH_2)_nCH(NH)(CH_2)_nC_3-C_{10}$ cicloalquila, em que cada n é um número inteiro que independentemente varia de 0 a 6 e a é um número inteiro que varia de 2 a 6, em que as porções de alquila e cicloalquila dos grupos R^{37} precedentes são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados;
- 15 R^{39} é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquila, $SO_2-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)O-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil- NR^3R^3 , $-C_1-C_6$ alquil- $O-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-C_6$ alquila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil-OH, $-C(O)-CF_3$ e $-C(O)CH[CH(C_1-C_6alquil)_2]NR^3R^3$ e um grupo de proteção empregado para proteger grupos amino secundários com a condição de que quando R^{36} e R^{39} forem ambos ligados ao mesmo nitrogênio, então R^{36} e R^{39} não sejam ambos ligados ao
- 20 nitrogênio diretamente através de um oxigênio;
 R^{99} a cada ocorrência é independentemente $-H$, $-NH_2$ ou $-OR^3$;
 R^2 a cada ocorrência é independentemente selecionado de $-H$ e halogênio;
- 25 cada R^3 é independentemente selecionado do grupo que consiste em $-H$ e R^4 ;
- 30 R^4 é (C_1-C_6) alquila;
cada R^{13} é independentemente selecionado do grupo que con-

siste em -H, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

Q é um sistema de anel de três a dez membros, opcionalmente substituído com entre zero e quatro de R^{20} ; e

5 cada R^{20} é independentemente selecionado do grupo que consiste em -H, halogênio, tri-halometila, $-\text{OR}^3$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{heteroarila})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})_2$, em que n é um número inteiro que varia de 0 a 6, e a heteroarila e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila são opcionalmente substituídas.

10 Em algumas modalidades dos compostos de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel aromático ou heteroaromático, cada um dos quais é substituído com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, cada um dos
15 quais é substituído com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel aromático de 6 membros ou heteroaromático de 6 membros, cada um dos quais é substituído com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

20 Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel aromático de 6 membros, substituído com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel heteroaromático de 6 membros, substituído com 1
25 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é um sistema de anel heteroaromático de 5 membros, substituído com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

30 Em algumas modalidades da presente invenção, D é selecionado do grupo que consiste em

a)		b)		c)		d)		e)		f)	
q)		h)		i)		j)		k)		l)	
m)		n)		o)		p)		q)		r)	
s)		t)		u)		v)		w)		x)	
v)		z)		aa)		bb)		cc)		dd)	
ee)		e		ff)		gg)		hh)		ii)	

em que os membros do referido grupo são substituídos com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é selecionado do grupo que consiste em

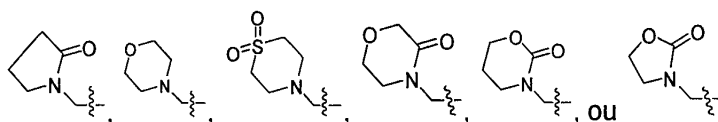
jj)		kk)		ll)		mm)	
nn)		oo)		pp)		qq)	
rr)		ss)		tt)		uu)	
vv)		ww)		xx)		yy)	
,		e		zz)		aaa)	

em que os membros do referido grupo são substituídos com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é substituído com um grupo R^{38} .

Em algumas modalidades da presente invenção, D é fenila, piri-
dila, imidazolila ou tetra-hidropiridila, cada um dos quais é substituído com 1
5 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, R^{38} é,



Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção,
10 D é fenila, substituída com 1 grupo R^{38} .

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é piridila, substituída com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados.

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção,
15 D é piridila, substituída com um R^{38} .

Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é imidazolila, substituída com um ou dois R^{38} .

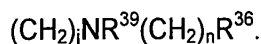
Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, D é imidazolila, substituída com dois R^{38} .

20 Em algumas modalidades da presente invenção, D é tetra-hidropiridila substituída com 1 grupo R^{38} .

Em algumas modalidades da presente invenção, cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquila, -
(CH_2)_jNR³⁹(CH₂)_i(CH)(NH₂)(COOH), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iCOOH, -
25 (CH_2)_jNR³⁹(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶ e - C_0 - C_6 alquil-
(heterociclo opcionalmente substituído).

Em algumas modalidades da presente invenção cada R^{38} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquila, -
(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹, e -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶.

30 Em algumas modalidades da presente invenção, cada R^{38} é independentemente
-(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_i[O(CH₂)_i]_x(CH₂)_jR⁹⁹ ou -



Em algumas modalidades da presente invenção, R^{38} é - $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, em que j é 1 e n é 2.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{38} é -
5 $(\text{CH}_2)\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{38} é - $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)_i]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{38} é - $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)_i]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$, em que j é 1, i é 2, e x é 2 ou 3.

10 Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída com um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, alternativamente um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, em que j é 1 e n é 2.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída com um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)_i]_x(\text{CH}_2)_j\text{R}^{99}$, alternativamente
15 um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i[\text{O}(\text{CH}_2)_i]_x(\text{CH}_2)_j\text{OMe}$, em que j é 1, i é 2, e x é 2 ou 3.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída com um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_j(\text{CH})(\text{NH}_2)(\text{COOH})$.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída por um $-\text{C}_0-\text{C}_6\text{alquil}-(\text{heterociclo opcionalmente substituído})$, por
20 exemplo $-\text{C}_0-\text{C}_6\text{alquil}-(\text{heterociclo substituído com um oxo})$.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída com um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_j\text{COOH}$.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é piridila substituída com um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_i\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{OR}^3$.

25 Em algumas modalidades da presente invenção, D é tetra-hidropiridila substituída com um $-\text{CH}=\text{N}-\text{heterociclo opcionalmente substituído}$.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é tetra-hidropiridila substituída com um $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$.

30 Em algumas modalidades da presente invenção, D é imidazolila substituída com uma $\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquila}$ e um $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$.

Em algumas modalidades da presente invenção, D é fenila subs-

tituída com um $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{39} é selecionado do grupo que consiste em H, $-C(O)-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)-O-C_1-C_6$ alquila, $-C(O)-C_1-C_6$ alquil- NH_2 , $-SO_2-Me$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1-C_6$ alquila e -

5 $C(O)CH[CH(C_1-C_6alquil)_2]NR^3R^3$.

Em outra modalidade da presente invenção, R^{39} é selecionado do grupo que consiste em H, $-C(O)-Me$, $-C(O)(CH_2)O(CH_2)_2OC_1alquila$ e - $C(O)CH(CHMe_2)NH_2$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{39} é H ou -

10 $C(O)-Me$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{39} é H.

Em algumas modalidades da presente invenção R^{36} é $-OMe$.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^{99} é $-OMe$.

Em algumas modalidades da presente invenção, M é

15 em que

* representa o ponto de ligação a D; e

† representa o ponto de ligação a Z.

Em algumas modalidades da presente invenção, Ar é selecionado do grupo que consiste em fenila, pirazina, piridazina, pirimidina e piridina,

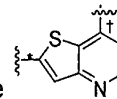
20 em que cada uma dentre as referidas fenila, pirazina, piridazina, pirimidina e piridina é opcionalmente substituída com 0 a 4 grupos R^2 .

Em algumas modalidades da presente invenção, Ar é fenila, opcionalmente substituída com 0 a 4 grupos R^2 , alternativamente com 1 ou 2 grupos R^2 , alternativamente com 0, 1 ou 2 halo.

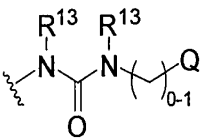
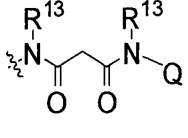
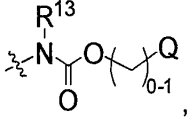
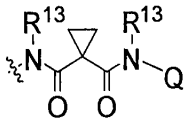
Em algumas modalidades da presente invenção, Ar é fenila substituída com um halo, por exemplo um F.

25

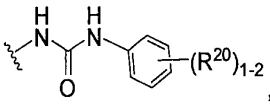
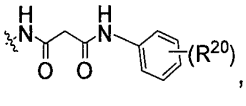
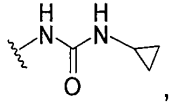
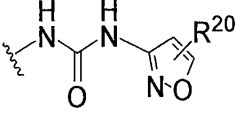
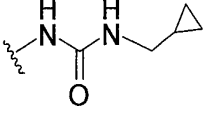
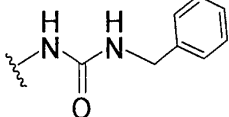
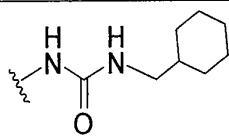
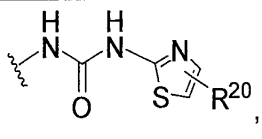
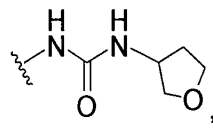
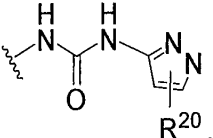
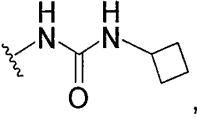
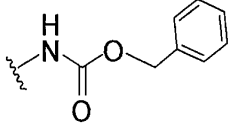
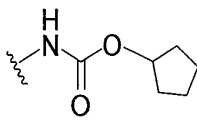
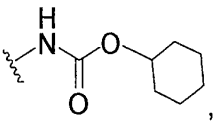
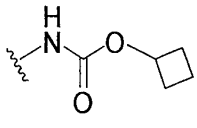
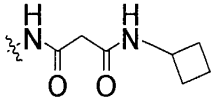
Em algumas modalidades da presente invenção, G é selecionado do grupo que consiste em



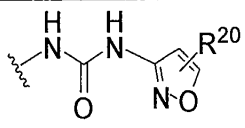
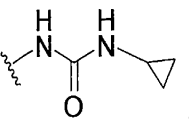
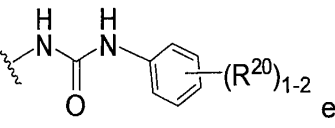
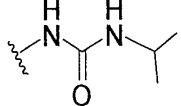
44/149

		
E		

Em algumas modalidades da presente invenção, G é selecionado do grupo que consiste em

		
		
		
		
		
,	e	

Em algumas modalidades da presente invenção, G é selecionado do grupo que consiste em

do do grupo que consiste em fenila, ciclopropila, isoxazolila, ciclo-hexila, tiazolila, tetra-hidrofurano, pirazolila, ciclobutila e ciclopentila, opcionalmente substituída com entre zero e dois R^{20} .

Em algumas modalidades da presente invenção, Q é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois R^{20} .

Em algumas modalidades da presente invenção, Q é ciclopropila.

Em algumas modalidades da presente invenção, Q é tetra-hidrofurano.

10 Em algumas modalidades da presente invenção, Q é pirazolila opcionalmente substituída com um R^{20} .

Em algumas modalidades da presente invenção, cada R^{20} é independentemente selecionado do grupo que consiste em $-P(=O)(Me)_2$, metila, halo, (por exemplo f) tri-halometila, metóxi, $-C(O)NH_2$, heteroarila,
15 $COOH$, $-SO_2HN_2$, $-C(O)NH_2$, $-COOMe$, $-C(O)N(H)(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$ e $-SO_2Me$.

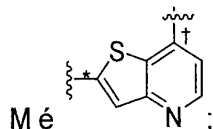
Em algumas modalidades da presente invenção, Q é substituído com um R^{20} selecionado de $-P(=O)(Me)_2$, metila e metóxi.

Em algumas modalidades da presente invenção, Q é fenila substituída com um $-P(=O)(Me)_2$.

Em algumas modalidades da presente invenção, Q é pirazolila, isoxazolila ou tiazolila substituída com uma metila.

Em algumas modalidades da presente invenção,

D é fenila, piridila, imidazolila ou tetra-hidropiridila, cada uma das
25 quais é substituída com 1 ou 2 grupos R^{38} independentemente selecionados;

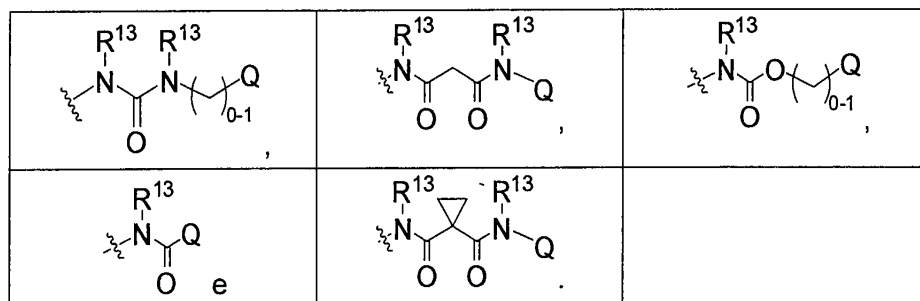


Z é $-O-$;

Ar é fenila opcionalmente substituída com 0 a 4 halo; e

G é selecionado do grupo que consiste em

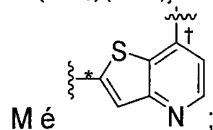
46/149



em que Q é opcionalmente substituído com 0 a 4 R²⁰ independentemente selecionados.

Em algumas modalidades da presente invenção,

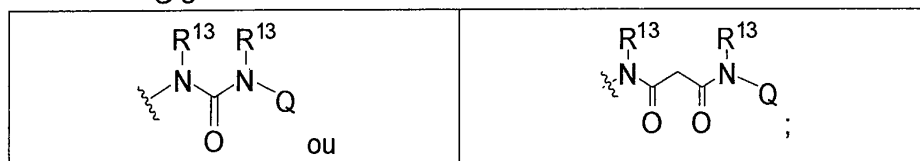
- 5 D é piridila substituída com $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo opcionalmente substituído com um ou dois oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ ou $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;



Z é -O-;

- 10 Ar é fenila opcionalmente substituída com um F; e

G é

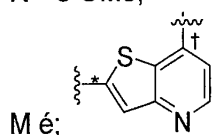


em que Q é opcionalmente substituído com 0 a 4 R²⁰ independentemente selecionado.

Em algumas modalidades da presente invenção,

- 15 D é piridila substituída com $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo substituído com um oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH(CH_3)(CH_2)_jR^{99}$ ou $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

R⁹⁹ é OMe;

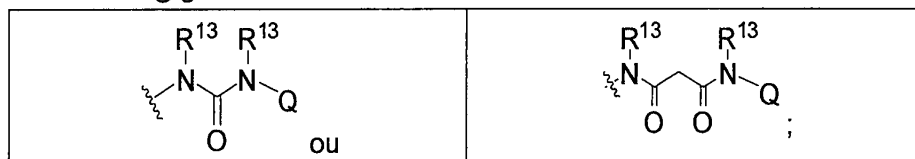


47/149

Z é -O-;

Ar é fenila substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila substituída com um F; e

G é



5 em que

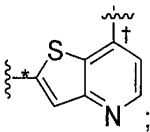
R^{13} é H; e

Q é fenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 R^{20} independentemente selecionados, em que cada R^{20} é independentemente selecionado do grupo que consiste em $-P(=O)(Me)_2$, metila, halo, (por exemplo F) tri-halometila, metóxi, $-C(O)NH_2$, heteroarila, $-COOH$, $-SO_2HN_2$, $-C(O)NH_2$, $-COOMe$, $-C(O)N(H)(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$ e $-SO_2Me$, ou Q é pirazolila opcionalmente substituída com metila, ou Q é ciclopropila, ciclobutila ou tetra-hidrofurano ou Q é isoxazolila substituída com metila.

Em algumas modalidades da presente invenção,

15 D é piridila substituída com $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$, $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo substituído com um oxo), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$, ou $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$;

R^{99} é OMe;



20 M é ;

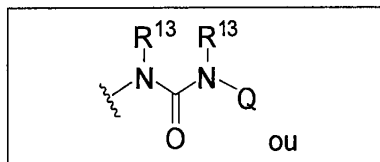
Z é -O-;

Ar é fenila opcionalmente substituída com 0 a 4 grupos de R^2 por exemplo fenila substituída com

um F; e

25 G é

48/149



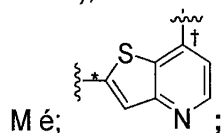
em que

 R^{13} é H; e

Q é ciclopropila.

Em algumas modalidades da presente invenção,

- 5 D é piridila substituída com $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo opcionalmente substituído);

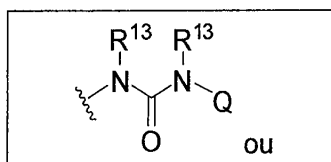


Z é -O-;

Ar é fenila substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila

- 10 substituída com um F; e

G é



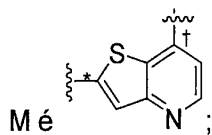
em que

 R^{13} é H; e

Q é ciclopropila.

- 15 Em algumas modalidades da presente invenção,

D é piridila substituída com $-C_0-C_6$ alquil-(heterociclo opcionalmente substituído com um ou dois oxo), por exemplo $-CH_2-$ (heterociclila de 5 ou 6 membros substituída com 0, 1 ou 2 oxo);

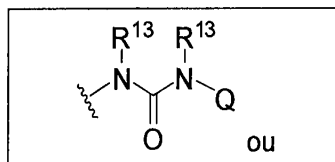


- 20 Z é -O-;

Ar é fenila opcionalmente substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila substituída com um F; e

G é

49/149



em que

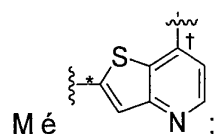
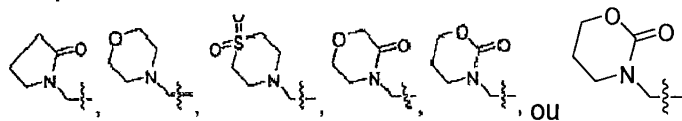
 R^{13} é H; e

Q é ciclopropila.

Em algumas modalidades da presente invenção,

5

D é piridila substituída com

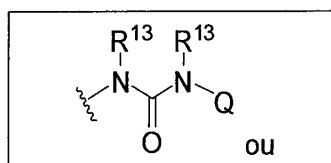


Z é -O-;

Ar é fenila substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila

10 substituída com um F; e

G é



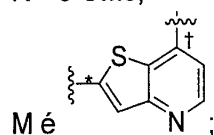
em que

 R^{13} é H; e

Q é ciclopropila.

15

Em algumas modalidades da presente invenção,

D é piridila substituída com $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_x](CH_2)_jR^{99}$; R^{99} é OMe;

Z é -O-;

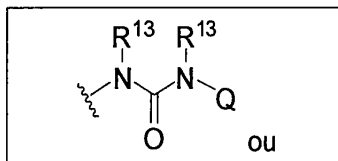
20

Ar é fenila substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila

substituída com um F; e

50/149

G é



em que

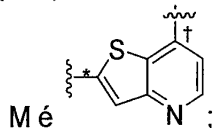
 R^{13} é H; e

Q é ciclopropila.

5

Em algumas modalidades da presente invenção,

D é imidazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila e um -
 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$;

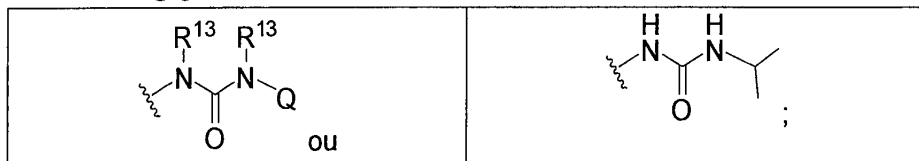


Z é -O-;

10

Ar é fenila opcionalmente substituída com 0 a 4 grupos de R^2 , por
 exemplo fenila substituída com um F; e

G é

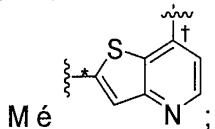


em que Q é opcionalmente substituído com 0 a 4 R^{20} indepen-
 dentemente selecionado.

15

Em algumas modalidades da presente invenção,

D é imidazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila e um -
 $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$;



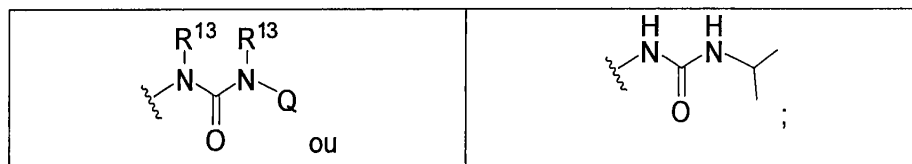
Z é -O-;

20

Ar é fenila substituída com um 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo
 fenila substituída com um F; e

G é

51/149



em que

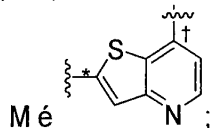
 R^{13} é H; e

Q é fenila opcionalmente substituída com de 0 a 4 R^{20} independentemente selecionados.

5

Em algumas modalidades da presente invenção,

D é imidazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila e um $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$;

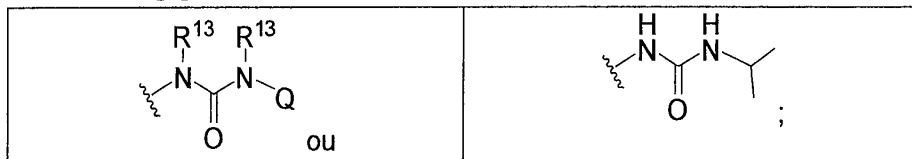


Z é -O-;

10

Ar é fenila substituída com um 0 a 4 grupos de R^2 , por exemplo fenila substituída com um F; e

G é



em que

 R^{13} é H; e

15

Q é fenila opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em $-P(O)Me_2$, metila, halo (por exemplo F), tri-halometila (por exemplo trifluorometila), metóxi, $-C(O)NH_2$ e heteroarila (por exemplo oxazolila), ou Q é ciclopropila.

Os compostos das fórmulas acima geralmente podem ser preparados de acordo com os Esquemas seguintes. Tautômeros e solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos das fórmulas acima estão também no escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica. Adequadamente, os compostos da presente invenção podem estar na forma de sal ou hidrato livre, e podem ser obtidos por métodos

exemplificados pelos esquemas seguintes abaixo.

Os exemplos seguintes e preparações descrevem a maneira e processo de fazer e empregar a invenção e são ilustrativos em vez de limitadores. Deve ser entendido que podem haver outras modalidades como as
5 que incluem-se no espírito e escopo da invenção como definido pelas reivindicações anexas até aqui.

Compostos de acordo com a invenção incluem mas não são limitados para aqueles descritos nos exemplos abaixo. Os compostos foram nomeados empregando-se Chemdraw Ultra version 10.0 ou version 8.0.3,
10 que estão disponíveis por Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, ou foram derivados a partir destes.

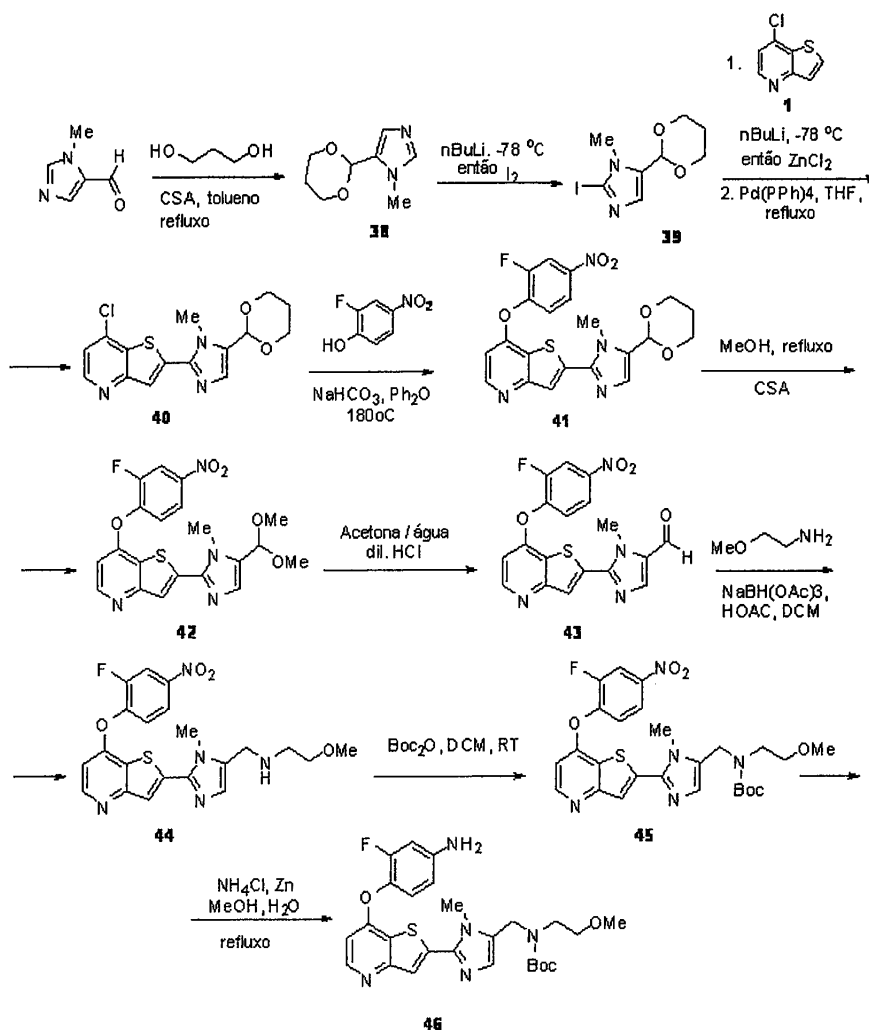
Os dados apresentados aqui demonstram os efeitos inibidores dos inibidores de quinase da invenção. Estes dados levam alguém a esperar razoavelmente que os compostos da invenção sejam úteis não somente para a inibição da atividade de quinase, atividade de proteína tirosina quinase,
15 ou modalidades das mesmas, tais como, sinalização de receptor de VEGF, mas também como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças proliferativas, incluindo câncer e crescimento de tumor e doenças oftalmológicas, distúrbios e condições.

20 Esquemas Sintéticos e Procedimentos Experimentais

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com os esquemas de reação ou os exemplos ilustrados abaixo utilizando métodos conhecidos para alguém de ordinária versatilidade na técnica. Estes esquemas servem para exemplificar alguns procedimentos que podem
25 ser empregados para fazer os compostos da invenção. Alguém versado na técnica reconhecerá que outros procedimentos sintéticos gerais podem ser empregados. Os compostos da invenção podem ser preparados iniciando de componentes que são comercialmente disponíveis. Quaisquer tipos de substituições podem ser feitas aos componentes de partida para se obter os
30 compostos da invenção de acordo com procedimentos que são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica.

Exemplos particulares

53/149

Esquema 1

(2-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (**46**)

- 5 Etapa 1. 5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol (**38**) [Shafiee A., Rastkary N., Jorjani M., Shafaghi B., *Arch.Pharm.Pharm.Med.Chem.* 2002, 2, 69-76]

A uma solução de 1-metil-1H-imidazol-5-carbaldeído (2,9 g, 26,3 mmols) em tolueno (20 mL) foram adicionados propano-1,3-diol (4,01 g, 52,7 mmols) e CSA (0,306 g, 1,317 mmol) e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo com a remoção azeotrópica da água evoluída durante 24 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com DCM e lavada com solução de NaHCO₃. Ela foi em seguida secada sobre

Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação através da cromatografia de coluna (80% de EtOAc em Hexano para EtOAc) forneceu **38** (2,53 g, 57% de produção) como um óleo amarelo que se solidificou em repouso como um sólido amarelo. MS (m/z): 169,2 (M+H).

5 Etapa 2. 5-(1,3-Dioxan-2-il)-2-iodo-1-metil-1H-imidazol (**39**).

A uma solução do **38** (295 g, 1,754 mmol) em THF seco (10 mL) a -78°C foi adicionado n-BuLi (0,772 mL, 1,929 mmol, solução a 2,5 M em hexanos) e a mistura reacional foi agitada durante 20 minutos. Iodo (445 mg, 1,754 mmol) em THF (2 mL) foi lentamente adicionado gota a gota enquanto mantendo a temperatura a -78°C e a mistura reacional foi agitada durante um adicional de 30 minutos, e foi extinguida pela adição de água e em seguida extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução de tiosulfato de sódio, separada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação através da cromatografia de coluna (20% de EtOAc/Hexano) forneceu **39** (305 mg, 59% de produção) como um sólido branco. MS (m/z): 294,1 (M+H).

15 Etapa 3. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (**40**).

A uma solução de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1) [Klemm, L. H.; Louris, J. N.; Boisvert, W.; Higgins, C.; Muchiri, D. R.; *J. Heterocyclic Chem.*, 22, **1985**, 1249-1252] (11,7 g, 69,0 mmols) em THF (300 mL) foi adicionada, a -78°C, uma solução de n-BuLi (30,46 mL, 76 mmols, 2,5 M em hexanos) e a mistura reacional foi agitada durante 10 minutos. Uma solução de ZnCl₂ (76,15 mL, 76 mmols, 1,0 M em Et₂O) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Pd(PPh₃)₄ (2,287 mg, 0,104 mmol) foi adicionado junto com uma solução do **39** (5,82 g, 19,79 mmols) em THF (20 mL) e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo sob uma atmosfera de gás de N₂ durante 4 horas. A reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente, e diluída com hidróxido de amônio e EtOAc. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material resultante foi triturado com Et₂O para fornecer o composto do título **40** (5,79g, 87% de produção) como um sólido branco. MS (m/z): 336,1 (M+H).

Etapa 4. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina, (41).

Uma mistura do **40** (5,9 g, 17,57 mmols), 2-fluoro-4-nitrofenol (5,52 g, 35,1 mmols) e NaHCO₃ (1,346 g, 16,02 mmols) em Ph₂O (7 mL) foi aquecida para 180°C durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e diluída com DCM, foi filtrada e concentrada. A purificação do resíduo através da cromatografia de coluna (eluente EtOAc) forneceu **41** (2,5 g, 31% de produção) como um sólido amarelo. MS (m/z): 457,1 (M+H).

Etapa 5. 2-(5-(Dimetoximetil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina (42).

A uma solução do **41** (2,5 g, 5,48 mmols) em MeOH (200 mL) foi adicionado CSA (127 mg, 0,548 mmol) e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 5 horas. Ela foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e NaHCO₃ sólido foi adicionado. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado até a secura. O sólido residual foi dissolvido em DCM, foi lavado com água, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e foi concentrado. O sólido resultante foi triturado com Et₂O para fornecer o **42** (1,8 g, 74% de produção) que foi empregado sem qualquer purificação adicional. MS (m/z): 445,1 (M+H).

Etapa 6. 2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldeído (43).

A uma solução do **42** (1,8 g, 4,05 mmols) em acetona (100 mL) e água (100 mL) foi adicionado HCl diluído (20 mL, 2M, 40,0 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi em seguida concentrada até a secura. O sólido residual foi dissolvido em DCM, foi lavado com água, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O sólido resultante foi triturado com Et₂O para fornecer o **43** (1,3 g, 81% de produção) que foi empregado sem purificação adicional. MS (m/z): 399,2 (M+H).

Etapa 7. N-((2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-metoxietanamina (44)

A uma suspensão do **43** (1,3 g, 3,26 mmols) em DCM seco (50

mL) à temperatura ambiente foram adicionados 2-metoxietanamina (1,226 g, 16,32 mmols), ácido acético (0,98 g, 16,32 mmols) e triacetoxiboroidreto de sódio (3,46 g, 16,32 mmols), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Foi em seguida diluída com DCM adicional e lavada com solução de NaHCO₃ saturada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura para fornecer o **44** (1,5 g, 100% de produção) como um óleo amarelo que foi empregado bruto na próxima etapa sem purificação adicional. MS (m/z): 458,2 (M+H).

Etapa 8. (2-(7-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (45)

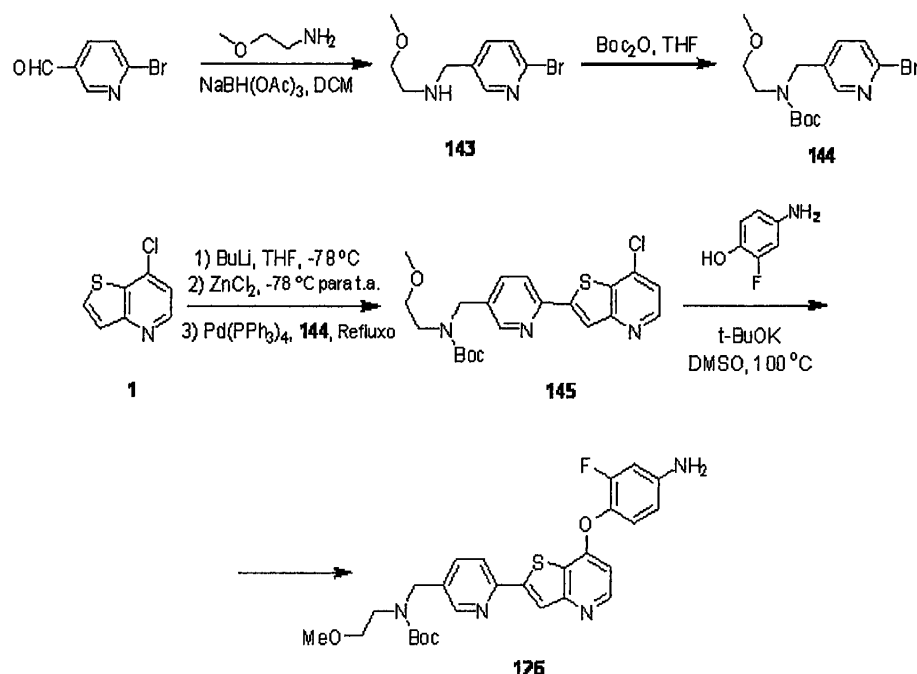
A uma solução do **44** (1,5 g, 3,28 mmols) em DCM (50 mL) à temperatura ambiente foi adicionado Boc₂O (1,073 mg, 4,92 mmols) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna (eluente EtOAc) para fornecer o **45** (1,3 g, 71% de produção) como um sólido amarelo. MS (m/z): 558,2 (M+H).

Etapa 9. (2-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (46).

A uma solução do **45** (1,1 g, 0,717 mmol) em MeOH (30 mL) e água (10 mL) foram adicionados cloreto de amônio (211 mg, 3,95 mmols) e zinco (1,61 g, 17,76 mmols) e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 24 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi dividido entre DCM e água e a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título **46** (1,04 g, 100% de produção) que foi empregado bruto na próxima etapa sem purificação adicional. MS (m/z): 528,1 (M+H).

Esquema 9

57/149



(6-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (126)

Etapas 1. N-((6-Bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (143)

- 5 A uma solução de 6-bromopiridina-3-carbaldeído (5 g, 26,9 mmols) em DCM (40 mL), foi adicionada 2-metoxietilamina (2,80 mL, 32,3 mmols). Depois de 10 minutos, triacetoxiboroidreto de sódio (7,98 g, 37,6 mmols) foi adicionado à mistura e foi agitado à temperatura ambiente durante 17 horas. DCM (100 mL) água (50 mL) e NH₄Cl (50 mL) foram adicionados à mistura reacional. A fase orgânica foi coletada e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna rápida, eluente 98/2 a 95/5 DCM/MeOH, para fornecer o título **143** (2,958 g, 45% de produção) como um
- 15 óleo marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,31 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,37 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H). MS (m/z): 245,1 (M+H).

- 20 Etapas 2. (6-Bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (144)

A uma solução do **143** (13,072 g, 53,3 mmols) em THF (40 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (14,86 mL, 64,0 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna rápida, eluente Hexano/EtOAc: 7/3, 6/4, 5/5, para fornecer o composto do título **144** (16,196 g, 88% de produção) como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,26 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 9H). MS (m/z): 345,2 (M+H).

10 Etapas 3. (6-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (145)

A uma solução de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1) (8,84 g, 52,1 mmols) em THF (100 mL) a -78°C foi adicionado n-butil lítio (20,86 mL, 52,1 mmols). Depois de 30 minutos, cloreto de zinco (52,1 mL, 52,1 mmols) (1M em éter) foi adicionado a -78°C e a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, tetraquistrifenilfosfina de paládio (1,004 g, 0,869 mmol) e **144** (6 g, 17,38 mmols) em THF (25 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. Ela foi em seguida dividida entre solução de NaHCO₃ aquosa saturada e EtOAc. A camada orgânica foi coletada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna rápida, eluentes Hexano/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/10, para fornecer o composto **145** (5,41 g, 72% de produção). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 9H). MS (m/z): 434,2 (M+H).

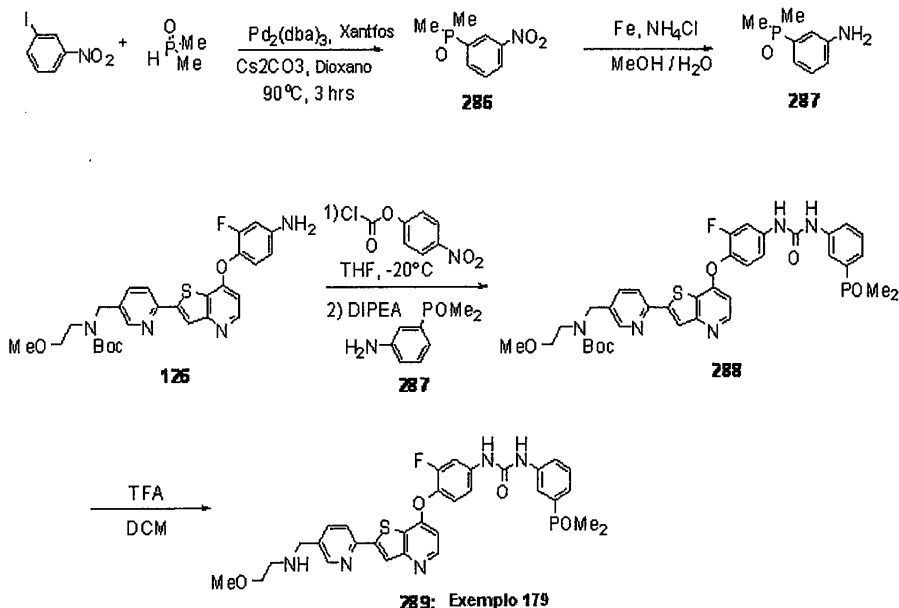
30 Etapas 4. (6-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (126)

A uma solução de 4-amino-2-fluorofenol (1,933 g, 15,21 mmols) em DMSO (30 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (2,017 g, 17,97

59/149

mmols). Depois de 30 minutos, cloreto **145** (6 g, 13,83 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 45 minutos. A mistura foi resfriada em seguida vertida em água (250 mL) a 40 – 45°C e agitada durante 30 minutos. O precipitado foi coletado por filtragem, lavado com água (2 x 30 mL) e secado durante a noite. O sólido bruto foi triturado com Et₂O (50 mL) durante 1 hora, para fornecer o composto do título **126** (4,18 g, 58% de produção) como um sólido marrom. MS (m/z): 525,2 (M+H).

Esquema 14



Exemplo 179

1-(3-(Dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**289**)

Etapa 1. 1-(dimetilfosforil)-3-nitrobenzeno (**286**)

A uma solução de 1-iodo-3-nitrobenzeno (2,4 g, 9,6 mmols) em 1,4-dioxano seco (24 ml) em uma garrafa de pressão sob nitrogênio à temperatura ambiente foram adicionados óxido de dimetilfosfina [WO 2005/009348] (1,5 g, 19,2 mmols), Pd₂(dba)₃ (0,44 g, 0,48 mmol), Xantphos (0,56 g, 0,96 mmol) e carbonato de cério (4,38 g, 13,5 mmols). A mistura foi desgaseificada através de borbulhamento de nitrogênio na solução durante 10 minutos. A garrafa de pressão foi fechada e aquecida a 90°C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purifica-

do através de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/ acetato de etila; coluna 25M) para fornecer o composto do título **286** como um sólido marrom (1,52 g, 7,63 mmols, 79%). MS (m/z): 200,1 (M+H).

Etapa 2. 3-(Dimetilfosforil)anilina (**287**)

- 5 A uma solução do composto **286** (1,5 g, 7,5 mmols) em metanol (62 ml) e água (12 ml) sob nitrogênio à temperatura ambiente foram adicionados cloreto de amônio (0,604 g, 11,3 mmols) e ferro (1,68 g, 30,1 mmols). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos em seguida filtrada através de celite. A almofada de celite foi enxaguada com metanol. O
- 10 filtrado e lavagem foram combinados e concentrados e o resíduo foi purificado por meio de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna 25M) para fornecer o composto **287** como um sólido amarelo (1,27 g, 7,51 mmols, quantitativa). MS (m/z): 170,1 (M+H).

Etapa 3. (6-(7-(4-(3-(3-(Dimetilfosforil)fenil)ureido)-2-

- 15 fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (**288**)

- A uma solução do composto **126** (esquema 6 ou 9) (200 mg, 0,381 mmol) em tetra-hidrofurano seco (8 mL) sob nitrogênio a -20°C foi adicionado cloroformiato de 4-nitrofenila (115 mg, 0,572 mmol). A mistura reacional foi agitada a -20°C durante 2 horas. Uma solução de 3-(dimetilfosforil)anilina **287** (97 mg, 0,57 mmol) e N,N'-diisopropiletilamina (0,200 mL, 1,14 mmol) em uma mistura de tetra-hidrofurano seco (2 mL) e N,N'-dimetilformamida seco (2 mL) foram adicionadas a -20°C, a mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente, e a agitação foi continuada durante um adicional de 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida; o resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado. A purificação por meio de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna 25M) forneceu o composto **288** (230 mg, 0,32 mmol, 84%). MS (m/z): 720,4 (M+H).
- 20
- 25
- 30

Etapa 4. 1-(3-(Dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**289**)

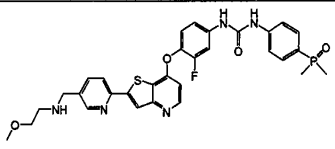
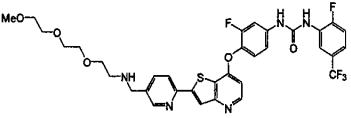
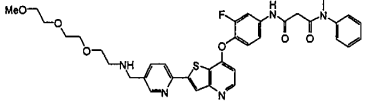
A uma solução do composto **288** (230 mg, 0,32 mmol) em diclorometano (7 mL) sob nitrogênio à temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoroacético (2,5 mL, 32 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3X), as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi purificado por meio de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna 25M) para fornecer o composto **289** como um sólido esbranquiçado (75,3 mg, 0,122 mmol, 38,0%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,54 - 3,34 (2H, escondido sob sinal de água), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 13,2 Hz, 6H). MS (m/z): 620,4 (M+H).

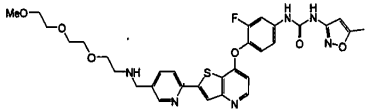
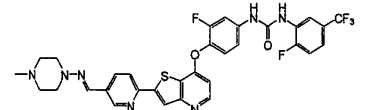
Exemplo 180

1-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (290)

O composto **290** foi obtido seguindo os procedimentos descritos acima para o composto **289** (Exemplo 179). A caracterização do composto **290** e compostos 295 - 300 são fornecidas na Tabela 1.

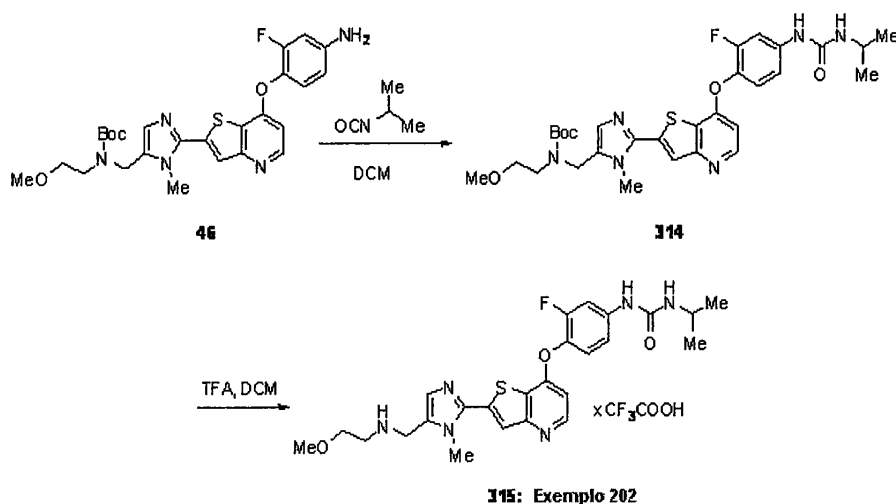
Tabela 1

Composto	Ex-emplo	ESTRUTURA	CARACTERIZAÇÃO
290	180	 1-(4-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 13,2 Hz, 6H), um NH não é observado no espectro. MS (m/z): 620,3 (M+H).
295	185	 1-(4-(2-(5-5,8,11-Trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 9,54 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,58 - 8,56 (m, 2H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,4, 1H); 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8, 1H); 7,76 (dd, J = 12,9, 2,4, 1H); 7,53 - 7,41 (m, 3H); 7,26 - 7,24 (m, 1H); 6,66 (d, J = 5,5, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,50 - 3,44 (m, 8H); 3,40 - 3,37 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,66 - 2,62 (m, 2H). MS (M/Z): (calculado) 718,2 (encontrado) 718,4
296	186	 N1-(4-(2-(5-5,8,11-Trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N3-metil-N3-fenilmalonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 10,29 (s, 1H); 8,55 (d, J = 1,4, 1H); 8,49 (d, J = 5,5, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,21 (d, J = 7,8, 1H); 7,87 (dd, J = 8,2, 1H); 7,77 (d, J = 12,5, 1H); 7,49 - 7,29 (m, 7H); 6,64 (d, J = 5,3, 1H); 3,76 (s, 2H); 3,50 - 3,43 (m, 8H); 3,41 - 3,38 (m, 2H); 3,22 - 3,18 (m, 8H); 2,63 (t, J = 5,9, 2H). MS (M/Z): (calculado) 688,3 (encontrado) 688,5

Composto	Ex-emplo	ESTRUTURA	CARACTERIZAÇÃO
297	187	 1-(4-(2-(5-5,8,11-Trioxa-2-azadodecyl)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 9,69 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,52 (d, J = 5,3, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,92 - 7,88 (m, 1H); 7,74 (dd, J = 13,1, 2,5, 1H); 7,47 (t, J = 9,0, 1H); 7,30 - 7,26 (m, 1H); 6,66 (d, J = 5,9, 1H); 6,56 (d, J = 0,9, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,52 - 3,47 (m, 8H); 3,42 - 3,38 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,68 - 2,64 (m, 2H); 2,37 (d, J = 1,0, 3H). MS (M/Z): (calculado) 637,2 (encontrado) 637,4
300	190	 (E)-1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-ilimino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 9,73 (s, 1H); 9,20 (d, J = 2,5, 1H); 8,75 (d, J = 2,0, 1H); 8,57 (dd, J = 7,7, 2,2, 1H); 8,53 (d, J = 5,5, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,26 - 8,24 (m, 2H); 8,06 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,78 (dd, J = 13,1, 2,5, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,54 - 7,43 (m, 3H); 7,30 - 7,26 (m, 1H); 6,67 (d, J = 5,5, 1H); 5,76 (s, 2H); 3,22 - 3,16 (m, 4H); ~2,54 (m, 4H?, obscurecido por pico de DMSO); 2,24 (s, 3H). MS: (calculado) 668,2 (encontrado) 668,3 (MH) ⁺

Esquema 16

64/149



Exemplo 202

Etapa 1. (2-(7-(2-fluoro-4-(3-isopropilureido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (314)

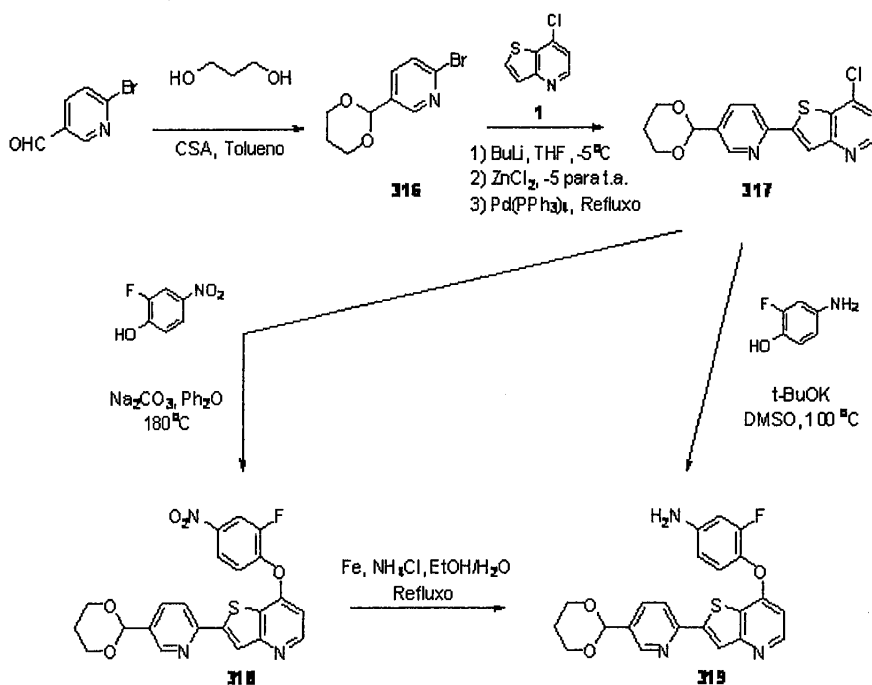
A mistura reacional de anilina **46** (200 mg, 0,379 mmol) e 2-isocianatopropano (64,5 mg, 0,758 mmol) foi aquecida para 100°C durante 15 minutos em um reator de micro-onda. A mistura reacional foi diretamente carregada em Biotage (Silicycle, HR, 12 g de coluna, 50 - 100% de E-A/Hexano, em seguida MeOH/EA, 0 - 20%). As frações coletadas produziram o produto **314** desejado (150 mg, 0,245 mmol, 64,6% de produção) como um sólido branco. MS: 613(MH)⁺, sinal muito fraco.

Etapa 2. 1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-isopropilureia (315)

A solução de ureia **314** (150 mg, 0,245 mmol) e TFA (1 mL, 12,98 mmols) em DCM (20 mL) foi agitada 4 horas à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc/ solução de NaHCO₃ saturada. O sólido foi coletado através de filtragem e combinado com camada orgânica. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de Biotage (EA/MeOH 0 - 40%, coluna de 12 g Silicycle HR). As frações coletadas produziram o produto **315** desejado (70 mg, 0,137 mmol, 55,8% de produção) como um sólido branco. ¹HRMN (dmso-d₆) δ (ppm) 1H: 8,67 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J₁ = 13,7 Hz, J₂ = 2,6

Hz), 7,32 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,07 (m, 2H), 6,63 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,04 (s, br, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,47 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,24 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,07 (s, 3H, 1,05 (s, 3H) (presumivelmente um sal de mono-TFA). MS: 513,4(MH) +

5

Esquema 17

Etapa 4. 4-(2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (**319**)

Etapa 1. 2-Bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (**316**)

10

A uma solução de 6-bromopiridina-3-carbaldeído (25 g, 134 mmols) em tolueno (130 mL) foram adicionados 1,3-propanodiol (20,45 g, 269 mmols) e ácido 10-canforsulfônico (3,12 g, 13,44 mmols). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo, com a remoção azeotrópica da água evoluída, durante 50 minutos, resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O

15 resíduo foi dividido entre EtOAc (150 mL) e solução de NaHCO₃ aquosa saturada (100 mL). A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 150 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir um sólido marrom que foi triturado com Et₂O e hexano (10/200

mL), para fornecer o intermediário **316** (27,7 g, 84% de produção) como um sólido bege. MS (m/z): 244,1, 246,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,15 (ddd, J = 11,8, 5,0, 1,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 2,028 - 1,95 (m, 1H), 1,46 (d quinteto, J = 13,2, 1,2 Hz, 1H).

Etapa 2. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (**317**)

A uma solução de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (**1**) (13,33 g, 79 mmols) em THF (204 mL) a -5 °C /-10°C foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexano, 31,6 mL, 79 mmols) durante 50 minutos. Depois de 30 minutos, uma solução de cloreto de zinco em éter (1M, 79 mL, 79 mmols) foi adicionada a -5 °C / -10 °C durante 50 minutos e a mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Depois de 45 minutos, 2-bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (**316**) (15,98 g, 65,5 mmol) e tetraquistrifenilfosfina de paládio (2,27 g, 1,964 mmols) em THF (28 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas, resfriada até temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo foi diluído com DCM (600 mL), H₂O (500 mL) e NH₄OH (100 mL), agitado à temperatura ambiente durante 1 hora e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 100 mL); as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi triturado com MTBE (150 mL), para fornecer o intermediário **317** (12,796 g, 59% de produção) como um sólido bege. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,66 - 8,65 (m, 2H), 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H). MS (m/z): 333,1 (M+H).

Etapa 3. 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina (**318**)

A uma suspensão do **317** (22,48 g, 67,5 mmols) em éter de fenila (65 mL) foi adicionado carbonato de sódio (14,32 g, 135 mmols) e 2-fluoro-4-nitrofenol (15,92 g, 101 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 180 °C durante 2 horas, resfriada até 40 °C, diluída com DCM (300 mL), agi-

tada à temperatura ambiente durante 15 minutos e filtrada. O filtrado foi coletado e concentrado a um volume mínimo; Et₂O (200 mL) foi adicionado e a suspensão formada foi agitada durante 30 minutos. O material sólido foi coletado através de filtração, para fornecer o intermediário **318** (25,20 g, 55,6 mmols, 82% de produção) como um sólido bege. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,63 - 8,62 (m, 2H), 8,48 (dd, J = 10,6, 2,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 10,8, 5,2 Hz, 2H), 3,98 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H). MS (m/z): 454,2 (M+H).

Etapa 4. 4-(2-(5-(1,3-dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (**319**)

Método A

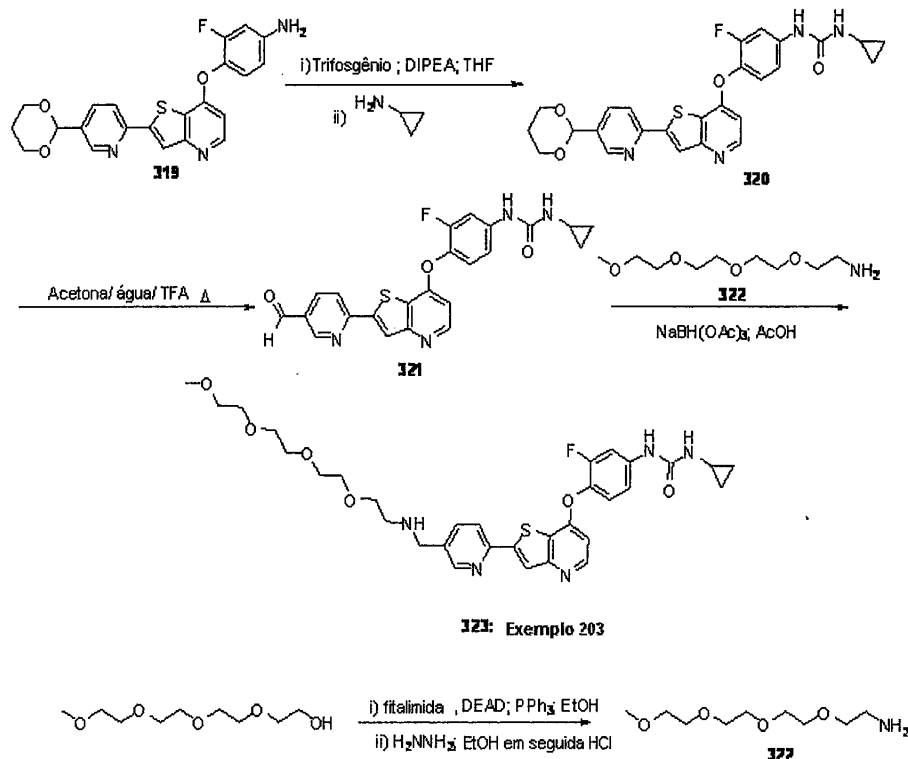
A uma suspensão do **318** (10 g, 22,05 mmols) em EtOH (216 ml) e água (108 ml) foram adicionados pó de ferro (10,47 g, 187 mmols) e cloreto de amônio (1,015 g, 18,97 mmols). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos, filtrada enquanto quente e os sólidos foram lavados com éter (200 mL). O filtrado e lavagem foram combinados e concentrados para fornecer o composto do título **319** (9,62 g, 99% de produção) como um sólido bege. Este material foi empregado na próxima etapa (Esquema 18) sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (ddd, J = 8,8, 2,8, 0,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,98 (td, J = 12,0, 2,5 Hz, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,2, 1,3 Hz, 1H). MS (m/z): 424,1 (M+H).

Método B

A uma solução de 4-amino-2-fluorofenol (7,42 g, 58,4 mmols) em DMSO (65 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (7,75 g, 69,0 mmols). Depois de 30 minutos, o intermediário **317** (17,67 g, 53,1 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1,5 horas,

resfriada até temperatura ambiente, vertida em água (300 mL) a 40 - 45 °C e agitada durante 30 minutos. O sólido foi coletado através de filtragem, lavado com água (2 x 30 mL) e secado durante 2 horas. Este material foi triturado com éter (60 mL), para fornecer o composto do título **319** (19,80 g, 88% de produção) como um sólido marrom. MS (m/z): 424,1 (M+H).

Esquema 18



Exemplo 203

1-(4-(2-(5-5,8,11,14-Tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-

10 il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilureia (323)

Etapa 1: 1-(4-(2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-
7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilureia (320)

Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com o **319** (0,55 g, 1,3 mmol) e DIPEA (0,91 mL, 5,2 mmols) em tetra-hidrofurano seco
 15 (55 mL) para produzir uma solução incolor. A mistura reacional foi resfriada para 0°C em seguida trifosgênio (0,154 g, 0,520 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 0°C em seguida ciclopropilamina (1,8 mL, 26 mmols) foi adicionada. Finalmente a mistura reacional foi agitada

à temperatura ambiente durante 3 horas em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila, resultando na formação de um sólido branco grosso. Este foi isolado por filtração de sucção, enxaguado com água e acetato de etila, e secado a vácuo para produzir o **320** bruto (0,65 g, 1,2 mmol, 99% de produção) que foi empregado sem purificação adicional. MS: 507,2 (M+H).

Etapa 2: 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**321**).

Uma suspensão do **320** (0,65 g, 1,3 mmol) em 5:2:1 acetona/água/TFA (100 mL) foi aquecida ao refluxo durante 6 horas. A mistura foi em seguida resfriada e concentrada. O resíduo sólido resultante foi suspenso em água, isolado por filtração de sucção, lavado com acetato de etila e secado a vácuo produzindo o **321** (0,49 g, 1,1 mmol, 85% de produção) que foi empregado sem purificação adicional na próxima etapa. MS: 449,0 (M+H).

Etapa 3. 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-amina (**322**)

Éter de monometila de tetraetileno glicol (10,0 mL, 47,5 mmols), ftalimida (7,20 g, 48,9 mmols), e trietilfosfina (12,8 g, 48,8 mmols) foram suspensos em tetra-hidrofurano seco (200 mL) para produzir uma suspensão incolor. Azodicarboxilato de dietila (8,0 mL, 50,5 mmols) foi adicionado gota a gota por meio de seringa, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida etanol (50 mL) foi adicionado, a mistura foi agitada durante um adicional de 30 minutos e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 1:1 de acetato de etila/hexanos (100 mL), agitado a 0 °C durante 2 horas, e o precipitado branco resultante foi removido através de filtração de sucção. O filtrado foi concentrado (13,5 g, 40,0 mmols, 84% de produção) e empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

O produto bruto acima referido foi dissolvido em etanol (100 mL) para produzir uma solução incolor. Hidrato de hidrazina (2,3 mL, 40 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 4 horas. Ela foi em seguida resfriada, HCl concentrado (10,0 mL) foi adicionado, e a mistura re-

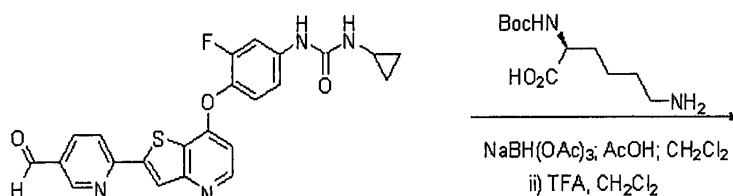
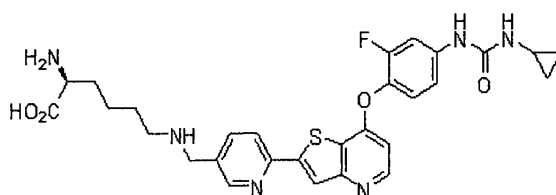
fluxada durante 1 hora a mais. Ela foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, o branco precipitado removido por filtragem de sucção, e o filtrado concentrado. O resíduo foi dividido entre água e éter de dietila. A fase aquosa foi extraída com éter (fase orgânica, contendo principalmente PPh_3O por MS, foi descartada), em seguida basificada com NaOH a 3M (50 mL) para pH = 13. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída repetidamente com diclorometano (~10 x 50 mL). O extrato orgânico foi secado (MgSO_4) e concentrado para produzir o **322** (7,0 g, 33,8 mmols, 84% de produção, 71% durante 2 etapas). Isto foi empregado sem purificação adicional na etapa subsequente. MS (m+1) = 208,1.

Etapas 4: 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-Tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilureia (**323**).

A uma suspensão de carboxaldeído **321** (0,45 g, 1,0 mmol) e amina **322** (1,4 g, 6,75 mmols) em diclorometano (75 mL) foi adicionado ácido acético (0,12 mL, 2,0 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora, em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (0,64 g, 3,0 mmols) foi adicionado e a mistura resultante agitada durante 18 horas. A mistura foi em seguida dividida entre água e diclorometano, lavada com NaOH a 1M e salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa Gilson (35 - 75% de MeOH/ H_2O , Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizado. O produto purificado (contendo algum ácido fórmico da HPLC) foi dividido entre diclorometano morno e NaOH a 1M. A fase orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada para produzir o composto do título **323** (0,264 g, 0,413 mmol, 41,1% de produção). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1H: 8,80 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 1,5, 1H); 7,73 (dd, J = 13,5, 2,2, 1H); 7,38 (t, J = 9,0, 1H); 7,20 (d, J = 8,2, 1H); 6,67 (d, J = 2,7, 1H); 6,64 (d, J = 5,5, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,56 - 4,5 (m, 12H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,66 (d, J = 5,7, 2H); 2,58 - 2,51 (m, 1H); 0,66 - 0,62 (m, 2H); 0,44 - 0,41 (m, 2H). LRMS: 640,5 (M+H).

Esquema 19

71/149

**321****324: Exemplo 204**Exemplo 204

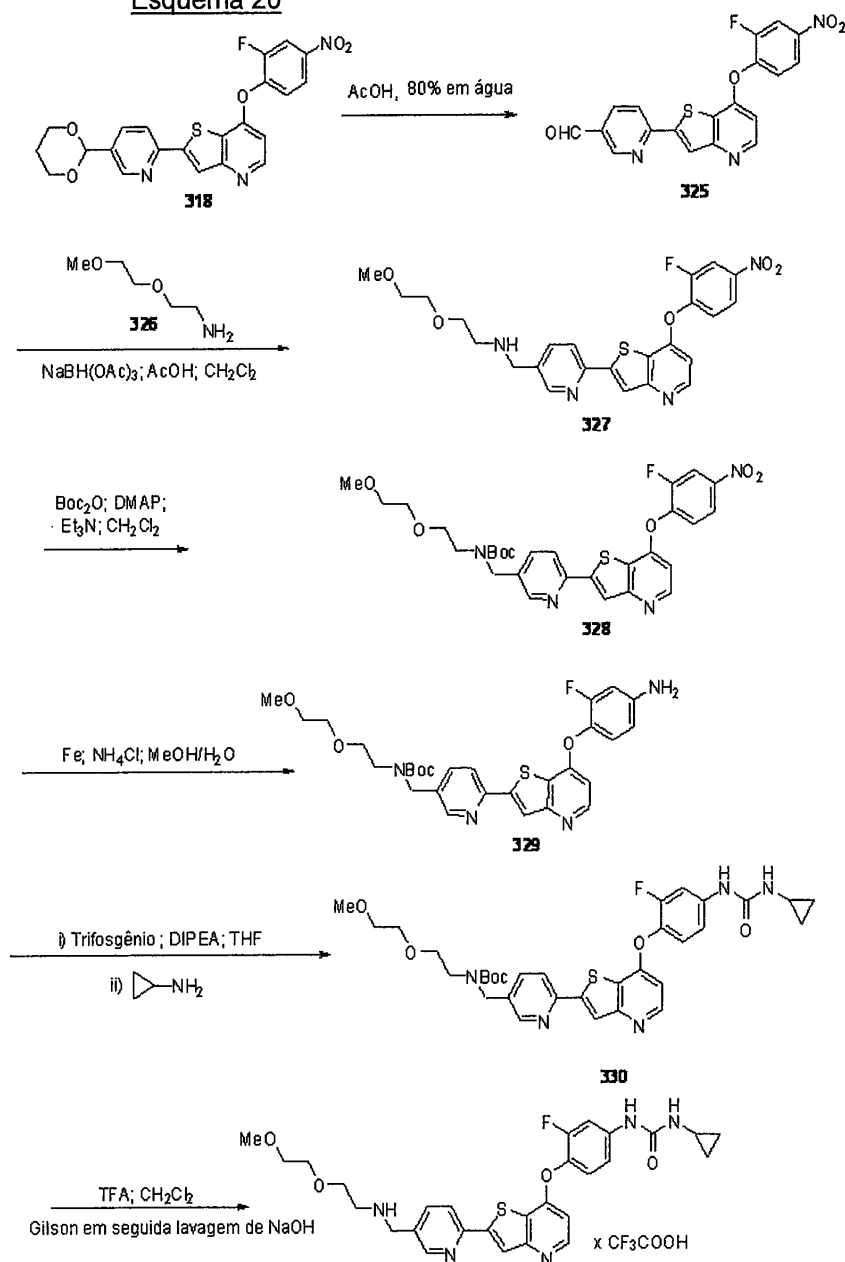
Ácido (S)-2-amino-6-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metilamino)hexanoico (324)

- 5 A uma suspensão do **321** (0,26 g, 0,58 mmol) e N-Boc-lisina (1,1 g, 4,6 mmols) em diclorometano (75 mL) foi adicionado ácido acético (0,066 mL, 1,2 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora, em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (0,37 g, 1,7 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada durante 18 horas. A mistura foi em seguida dividida entre
- 10 água e diclorometano, e o sólido precipitado removido por filtração de sucção através de celite. O produto foi principalmente na massa filtrada sólida, assim este foi solubilizado por lavagem com 1:1 de diclorometano/metanol. Esta solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa Gilson (35 - 75% de MeOH/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizada para produzir o produto BOC-protetido. Este foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e ácido trifluoroacético (3 mL), e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa Gilson (35 - 75% de MeOH/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizada para produzir o composto do título **324** (44 mg, 69% de
- 15 produção). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 1H: 9,02 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,53 (d, J = 5,3, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,28 (d, J = 8,4, 1H); 7,98 (d, J = 6,3, 1H); 7,72
- 20

72/149

(dd, $J = 13,5, 2,3, 1\text{H}$); 7,37 (t, $J = 9,0, 1\text{H}$); 7,21 (d, $J = 10,0, 1\text{H}$); 6,89 (s, 1H); 6,68 (d, $J = 5,3, 1\text{H}$); 4,00 (s, 2H); 2,75 - 2,70 (m, 2H); 2,55 - 2,52 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 1,70 - 1,30 (m, 6H); 0,67 - 0,62 (m, 2H); 0,44 - 0,40 (m, 2H). LRMS: 579,5 (M+H).

5

Esquema 20**Exemplo 205**

1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-

metoxietóxi)etilamino)metil) piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia

Etapa 1: 6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldeído (325).

Uma suspensão do **318** (2,64 g, 5,82 mmols) em 80% de ácido acético aquoso (42 mL) foi aquecida a 90 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com água. Os precipitados resultantes foram coletados através de filtragem de sucção. O sólido foi transferido para um frasco de fundo redondo, a água restante foi removida através de destilação azeotrópica com tolueno (4 vezes), e o sólido secado a vácuo produzindo o **325** (1,76 g, 76%). LRMS (M+H): 396,3

Etapa 2: 2-(2-Metoxietóxi)etanamina (326)

Éter de monometila dietileno glicol (9,8 mL, 83 mmols), ftalimida (14,7 g, 100 mmols), e trifenilfosfina (26,2 g, 100 mmols) foram suspensos em tetra-hidrofurano seco (200 mL) para produzir uma suspensão incolor (veja esquema 18, etapa 3). Azodicarboxilato de dietila (15,8 mL, 100 mmols) foi adicionado gota a gota através de seringa, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida etanol (50 mL) foi adicionado, a mistura foi agitada durante um adicional de 30 minutos e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 1:1 de acetato de etila/hexanos (100 mL), agitado a 0 °C durante 2 horas, e o precipitado branco resultante foi removido através de filtragem de sucção. O filtrado foi concentrado e empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

O produto bruto acima referido foi dissolvido em etanol (200 mL) para produzir uma solução incolor. Hidrato de hidrazina (5,1 mL, 104 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 4 horas. Foi em seguida resfriado, HCl concentrado (16 mL) foi adicionado, e a mistura refluída durante 1 hora a mais. Ela foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, o branco precipitado removido por filtragem de sucção, e o filtrado concentrado. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (fase orgânica, contendo principalmente PPh₃O por MS, foi descartada), em seguida basificada com NaOH a

3M (50 mL) para pH = 13. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída repetidamente com diclorometano (~10 x 50 mL). O extrato orgânico foi secado (MgSO_4) e concentrado para produzir o **326** (6,6 g, 56 mmols, 67% de produção durante 2 etapas). Isto foi empregado sem purificação adicional na reação subsequente. MS ($m+1$) = 120,2.

Etapa 3: N-((6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-(2-metoxietóxi)etanamina (**327**).

Uma suspensão de carbaldeído **325** (0,50 g, 1,3 mmol), amina **326** (0,30 g, 2,5 mmols) e ácido acético (0,14 ml, 2,5 mmols) em diclorometano (20 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (0,80 g, 3,8 mmols) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. Uma quantidade adicional de triacetoxiboroidreto de sódio (1,0 g) foi em seguida adicionada, e agitação continuada durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre diclorometano e NaOH a 1N. A suspensão amarela foi removida através de filtragem e enxaguada com diclorometano e NaOH a 1N. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna de 100 g Snap) para produzir o **327** (280 mg, 0,562 mmol, 44%) como um sólido amarelo. LRMS ($M+H$): 499,4

Etapa 4: (6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietóxi)etil)carbamato de terc-butila (**328**).

Ao composto **327** (0,28 g, 0,56 mmol) em diclorometano (100 mL) à temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (0,25 mL, 1,7 mmol), DMAP (0,017 g, 0,14 mmol) e Boc_2O (0,26 g, 1,1 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida a mistura foi lavada consecutivamente com água, cloreto de amônio saturado, e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado através da cromatografia em sílica-gel (acetato de etila) para fornecer o composto **328** (0,20 g, 60% de produção). LRMS ($M+H$): 599,5

Etapa 5: (6-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-

il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietóxi)etil)carbamato de terc-butila (329)

Ao composto de nitro **328** (0,20 g, 0,33 mmol) em MeOH (75 mL) foram adicionados pó de ferro (0,37 g, 6,7 mmols) e cloreto de amônio (0,089 g, 1,7 mmol) em água (5 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 4 horas, em seguida resfriada, filtrada por celite e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado, e concentrado. O produto **329** (0,18 g, 95%) foi empregado bruto na próxima etapa. LRMS (M+H): 569,5

10 Etapa 6: (6-(7-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-(2-metoxietóxi)etil)carbamato de terc-butila (330)

À amina **330** (0,17 g, 0,30 mmol) e DIPEA (0,16 mL, 0,12 g, 0,90 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) a 0°C foi adicionado trifosgênio (0,035 g, 0,12 mmol) e a solução resultante foi agitada durante 1 hora a 0 °C. Ciclopropilamina (0,26 g, 4,6 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água, a fase orgânica foi lavada com NH₄Cl (aq) saturado e salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada, produzindo o **330** bruto (0,15 g, 77% de produção). LRMS (M+H): 652,6

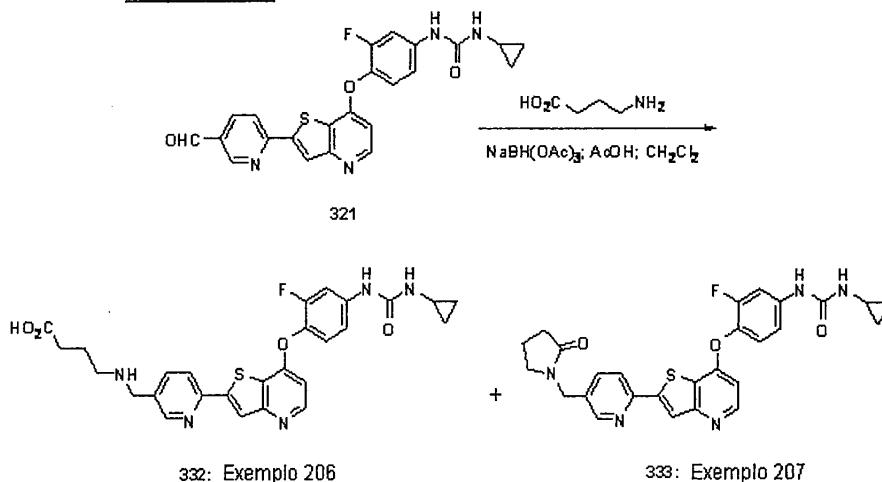
20 Etapa 7: 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietóxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (331).

25 O composto **330** (0,15 g, 0,23 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e ácido trifluoroacético (0,9 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa Gilson (40 - 80% de MeOH/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizado. O produto purificado (contendo algum ácido fórmico do HPLC) foi dividido entre diclorometano morno e NaOH a 1M. A fase orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir o composto do título **331** (0,110 g, 72% de produção) (um sal

30

76/149

de mono-TFA a despeito do tratamento com NaOH). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) 1H: 8,84 (s, 1H); 8,65 (d, $J = 1,3$, 1H); 8,53 (d, $J = 5,5$, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,99 (dd, $J = 8,2$, 2,0, 1H); 7,73 (dd, $J = 13,7$, 2,5, 1H); 7,38 (t, $J = 9,0$, 1H); 7,22 - 7,18 (m, 1H); 6,68 - 6,64 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,60 - 3,52 (m, 4H); 3,48 - 3,44 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 2,92 - 2,88 (m, 2H); 2,55 (septeto, $J = 3,1$, 1H); 0,69 - 0,62 (m, 2H); 0,44 - 0,40 (m, 2H). LRMS: (M+H): 552,5.

Esquema 21Exemplos 206 e 207

Ácido 4-((6-(7-(4-(3-Ciclopropilureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metilamino)butanoico (**332**), e 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**333**)

A uma suspensão do carbaldeído **321** (0,20 g, 0,45 mmol) e ácido 4-aminobutírico (1,0 g, 9,7 mmols) em diclorometano (75 mL) foi adicionado ácido acético (0,051 mL, 0,89 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora, em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (0,38 g, 1,8 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada durante 18 horas. A mistura foi em seguida dividida entre água e diclorometano, e o sólido precipitado removido por filtração de sucção por meio de celite. Análise de MS indicou que o produto **333** cicлизado estava no filtrado, enquanto o produto **332** ácido estava principalmente na massa filtrada sólida. A fase orgânica do filtrado foi concentrada e o resíduo purificado através da cromatografia em sílica-gel

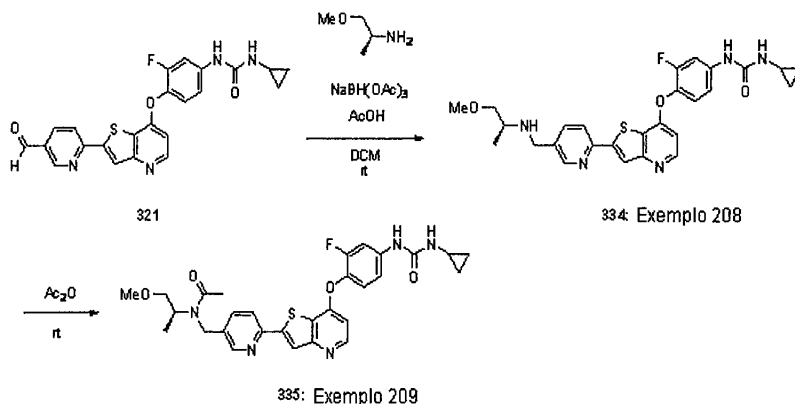
77/149

(10% de MeOH /acetato de etila) para fornecer o purificado **333** (35 mg, 15% de produção). O produto na massa filtrada de celite foi solubilizado por lavagem com 1:1 de diclorometano/metanol. Esta solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa Gilson (35 - 75% de MeOH/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizado para fornecer ácido **332** (44 mg, 69% de produção). A caracterização dos compostos **332** e **333** é fornecida abaixo.

O composto **332** (exemplo 206): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm)
 1H: 9,23 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,4, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,32 (s, 1H);
 10 8,24 (d, J = 8,2, 1H); 7,91 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,74 (dd, J = 13,7, 2,3, 1H);
 7,37 (t, J = 9,0, 1H); 7,22 (d, J = 9,0, 1H); 6,63 (d, J = 5,3, 1H); 3,79 (s, 2H);
 2,56 (t, J = 5,1, 2H); 2,47 - 2,43 (m, 1H); 2,27 (t, J = 7,2, 2H); 1,65 (quinteto,
 J = 6,7, 2H); 0,66 - 0,61 (m, 2H); 0,44 - 0,40 (m, 2H). LRMS: (M+H) 536,4.

O composto **333** (exemplo 207):: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm)
 15 1H: 8,76 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,52 (d, J = 5,5, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,26(d, J =
 8,2, 1H); 7,79 (dd, J = 8,2, 2,1, 1H); 7,73 (dd, J = 13,5, 2,5, 1H); 7,38 (t, J =
 9,2, 1H); 7,20 (d, J = 8,4, 1H); 6,65 (d, J = 5,3, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,46 (s, 2H);
 3,30 - 3,20 (t, 2H, obscurecido através de pico de água?); 2,55 (quinteto, J =
 3,3, 1H); 2,31 (t, J = 7,8, 2H); 1,95 (quinteto, J = 7,6, 2H); 0,67 - 0,62 (m,
 20 2H); 0,45 - 0,40 (m, 2H). LRMS: (M+H) 518,4

Esquema 22



Exemplos 208 e 209

25 Etapa 1. (S)-1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((1-metoxipropan-2-ilamino)metil)-piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**334**)

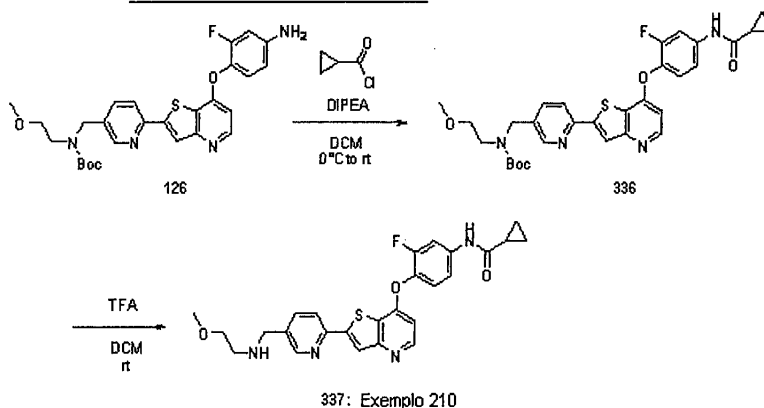
A uma suspensão agitada de carbaldeído **321** (336 mg, 0,749 mmol), (S)-1-metóxi-2-aminopropano (200 mg, 2,248 mmols) e ácido acético (68 mg, 1,124 mmol) em DCM (20 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado NaBH(OAc)₃ (418 mg, 1,873 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e extinguida com uma solução de HCl a 10%. As camadas foram separadas; a camada aquosa foi coletada, lavada duas vezes com DCM e basificada com NaOH a 4N (pH 12) para formar uma suspensão que foi agitada durante 30 minutos. O sólido foi coletado através de filtração, enxaguado com água e secado a ar e purificado através de cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (eluente 2% de hidróxido de amônio em MeOH/DCM: 10/90) para fornecer o composto do título **334** (182 mg, 0,35 mmol, 46% de produção) como um sólido macio amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,57 (bd, J = 2,7 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). MS (m/z): 522,4 (M+H).

Etapa 2. (S)-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(1-metoxipropan-2-il)acetamida (**335**)

Uma suspensão de ureia **334** (66 mg, 0,127 mmol) em anidrido acético (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reacional foi extinguida por adição de metanol e água, e dividida com AcOEt. Depois da separação, a camada orgânica foi coletada, lavada com água, NaOH a 1N (x4), água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O sólido bruto foi purificado através de cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (eluente 2% de hidróxido de amônio em MeOH/DCM: 05/90 a 10/90) para fornecer o composto do título **335** (46 mg, 0,08 mmol, 64% de produção) como um sólido macio esbranquiçado. ¹H

79/149

RMN (400 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): mistura de rotâmeros, 8,70 (s, 1H), 8,58 - 8,48 (m, 2H), 8,34 e 8,30 (2s, 1H), 8,27 e 8,19 (2d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,20 (bd, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,67 - 6,54 (m, 2H), 4,74 - 4,16 (m, 3H), 3,41 - 3,22 (m, 2H), 3,15 e 3,13 (2s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,16 e 1,96 (2s, 3H), 1,09 e 1,04 (2d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,72 - 0,58 (m, 2H), 0,50 - 0,36 (m, 2H). MS (m/z): 564,4 (M+H).

Esquema 23LEGENDAS DA FIGURA:

10

Exemplo 210

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ciclopropanocarboxamida (337)

Etapa 1. (6-(7-(4-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (336)

A uma solução de anilina 126 (200 mg, 0,36 mmol) em DCM (10 mL) sob nitrogênio a 0°C foram adicionados DIPEA (127 μ L, 0,72 mmol) e cloreto de ciclopropilcarbonila (50 μ L, 0,54 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente e agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída em AcOEt, e sucessivamente lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (x4), NaOH a 1N (x2), água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo bruto foi coprecipitado em um mínimo de AcOEt em hexano. O sólido foi coletado por filtragem, enxaguado com hexano, secado a ar e secado sob vácuo elevado para forne-

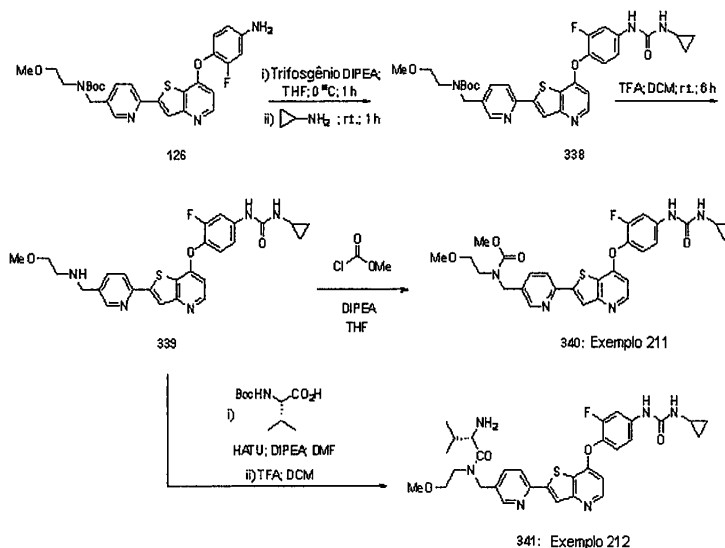
cer o composto do título A (produção quantitativa) como um sólido marrom-claro. MS (m/z): 593,4 (M+H).

Etapa 2. N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ciclopropanocarboxamida (337)

- 5 A uma solução de amida **336** (215 mg, mistura bruta) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (2 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, concentrada, dividida entre água e AcOEt, e basificada com solução de NaOH a 1N. Depois da separação de camadas, a camada orgânica foi coletada, lavada com NaOH a 1N (x2), água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (eluyente 2% de hidróxido de amônio em MeOH/DCM: 05/95 a 15/95) para fornecer o composto do título **336** (87 mg, 0,177 mmol, 48% de produção) como um sólido pegajoso salmão. ¹H RMN (400 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm):
- 10 10,57 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,0, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,79 (quint., J = 6,2 Hz, 1H), 0,90 - 0,80 (m, 4H), um NH está perdendo. MS (m/z): 493,4 (M+H).
- 15

20

Esquema 24



Exemplos 340 e 341

81/149

(6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metila (340) e

(R)-2-amino-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)-3-

5 metilbutanamida (341)

Etapa 1: (6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (338)

À amina **126** (0,24 g, 0,46 mmol) em tetra-hidrofurano (60 mL) a 0 °C foi adicionado trifosgênio (0,054 g, 0,18 mmol) e a solução resultante foi agitada durante 1 h a 0°C. DIPEA (0,40 mL, 0,30 g, 2,3 mmols) e ciclopropilamina (0,26 g, 4,6 mmols) foram adicionados consecutivamente e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água, a fase orgânica foi coletada, lavada com NH₄Cl (aq) saturado e salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (acetato de etila para 5% de metanol/acetato de etila), produzindo **338** (0,19 g, 67% de produção). MS (m/z): 608,4 (M+H).

20 Etapa 2: 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (339)

Ao **338** (0,19 g, 0,31 mmol) em diclorometano (40 mL) foi adicionado TFA (3 mL). A solução foi agitada durante 6 horas, em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre 98:2 de mistura de diclorometano/metanol e NaOH (aq) a 1M, lavado com salmoura, secado sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O óleo resultante foi triturado com éter de dietila e acetato de etila fornecendo **339** (0,13 g, 82% de produção). ¹H RMN (400 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): ¹H: 8,80 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 1,5, 1H); 7,73 (dd, J = 13,5, 2,2, 1H); 7,38 (t, J = 9,0, 1H); 7,20 (d, J = 8,2, 1H); 6,66 - 6,62 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,65 (d, J = 5,7, 2H); 2,57 - 2,51 (m, 1H); 0,66 - 0,62 (m, 2H); 0,44 - 0,41 (m, 2H). MS (m/z): 508,3 (M+H).

Etapa 3. (6-(7-(4-(3-Ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-

b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metila (340)

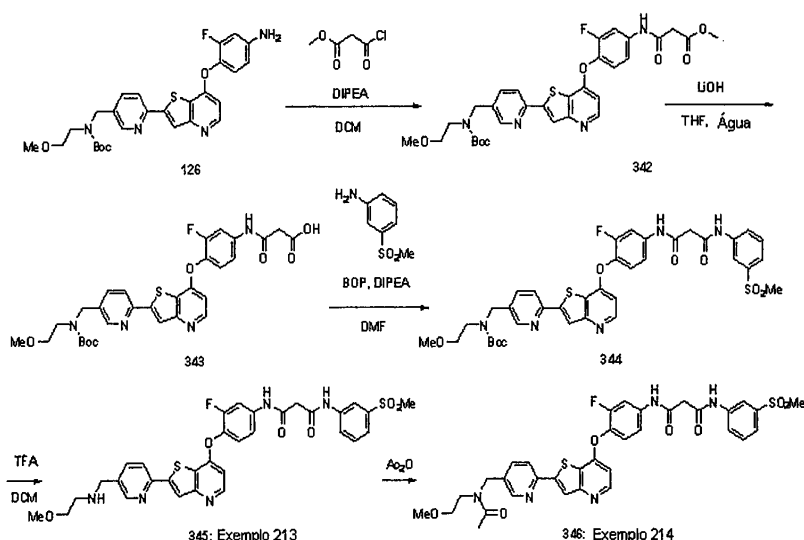
A uma solução do composto **339** (220 mg, 0,433 mmol) e cloroformiato de metila (50,2 µl, 0,65 mmol) em THF (4 ml) foi adicionado DIPEA (227 µl, 1,30 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi triturado com MeOH e a suspensão sólida foi coletada através de filtração e purificada através de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna de 25 g Snap) para fornecer o composto **340** (123,1 mg, 0,218 mmol, 50,2% de produção) como um sólido bege. ¹H RMN (400 M Hz, DMSO-d₆) ((ppm): 8,70 (s, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). MS (m/z): 566,4 (M+H).

15 Etapa 4: (R)-2-Amino-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutanamida (341)

A uma solução do **339** (48 mg, 0,095 mmol), N-Boc-valina (41 mg, 0,19 mmol), e DIPEA (0,083 mL, 0,47 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado HATU (90 mg, 0,236 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água, lavada com HCl a 1M e salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir o produto bruto, BOC-protegido. Este material foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e ácido trifluoroacético (3 mL), e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi em seguida concentrada e o resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa de Gilson (35 - 95% de MeOH/H₂O, Aquasil C₁₈, 30 minutos) e liofilizado. O resíduo (contendo algum ácido fórmico do HPLC) foi dividido entre diclorometano e NaOH a 1M. A fase orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir **341** (18 mg, 50% de produção) como uma mistura de 7:3 de rotâmeros por ¹H RMN. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ(ppm) ¹H: 8,73 (s, 1H); 8,57 - 8,51 (m, 2H); 8,36 (s, 0,3H); 8,32 (s, 0,7H); 8,29 - 8,24 (m, 1H);

83/149

7,84 - 7,71 (m, 2H); 7,38 (t, J = 8,8, 1H); 7,21 (d, J = 8,3, 1H); 6,66 - 6,64 (m, 1H); 6,59 (s, 1H); 4,90 (d, J = 17,6, 0,3H); 4,73 (d, J = 15,6, 0,7H); 4,64 (d, J = 17,1, 0,3H); 4,53 (d, J = 15,6, 0,7H); 3,73 - 3,39 (m, 5H); 3,25 (s, 2,2H); 3,22 (s, 1,1H); 2,58 - 2,52 (m, 1H); 1,80 - 1,70 (m, 1H); 0,89 - 0,84 (m, 6H);
 5 0,68 - 0,64 (m, 2H); 0,45 - 0,41 (m, 2H). LRMS: (M+H) 607,5.

Esquema 25**Exemplos 213 e 214**

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-

10 il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-(metilsulfonil)fenil)malonamida (345) e

*N*¹-(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-

il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-(metilsulfonil)fenil)malonamida (346)

Etapa 1: 3-(4-(2-(5-((Terc-butoxicarbonil(2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-

15 fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de metila (342)

A uma solução do composto **126** (480 mg, 0,915 mmol) e DIPEA (479 µl, 2,74 mmols) em DCM (9 ml) à temperatura ambiente foi adicionado cloreto de malonila de metila (196 µl, 1,83 mmol). A mistura foi agitada durante 18 h. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e a fase aquosa extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O resíduo foi purificado através de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, meta-

nol/diclorometano; Coluna de 50 g Snap) para fornecer o composto **342** (540 mg, 0,86 mmol, 94% de produção) como um óleo amarelo. MS (m/z): 625,5 (M+H).

5 Etapa 2. Ácido 3-(4-(2-(5-((terc-butoxicarbonil(2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (**343**)

10 A uma solução do composto **342** (540 mg, 0,864 mmol) em THF (12 ml) e água (6 ml) foi adicionado mono-hidrato de LiOH (363 mg, 8,64 mmols). A mistura foi agitada 48 horas à temperatura ambiente e THF foi removido sob pressão reduzida. A solução aquosa foi diluída com água (10 ml) e acidificada para pH 4 empregando HCl a 1N. A suspensão foi filtrada e o precipitado foi secado sob vácuo elevado para fornecer o composto **343** (485 mg, 0,79 mmol, 92% de produção) como um sólido bege. MS (m/z): 611,5 (M+H).

15 Etapas 3 e 4. N¹-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-(metilsulfonil)fenil)malonamida (**345**)

20 A uma solução do composto **343** (120 mg, 0,197 mmol), cloridrato de 3-metilsulfonilanilina (82 mg, 0,393 mmol) e DIPEA (172 µl, 0,983 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado reagente de BOP (261 mg, 0,59 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e a fase aquosa extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, metanol/diclorometano; coluna de 25 g Snap) para fornecer o composto **344** como sólido amarelo (não caracterizado) que foi dissolvido em DCM (10 ml) e tratado com TFA (4,5 mL, 59 mmols). A mistura foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi diluído com acetato de etila e a camada orgânica foi extraída com NaOH a 1N. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas combina-

25

30

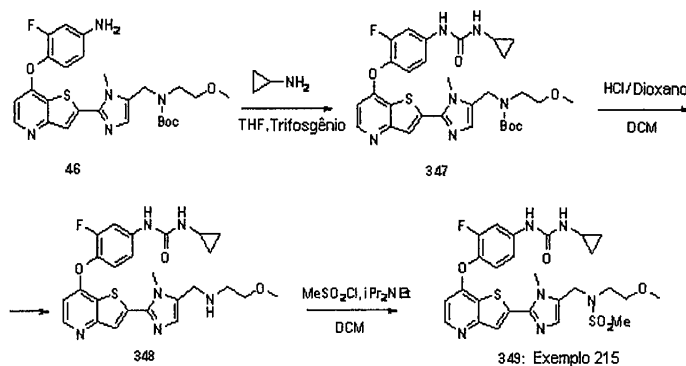
85/149

das foram concentradas. O resíduo foi purificado através de Biotage (gradiente linear 0 - 30%, metanol/diclorometano; Coluna de 50 g Snap) para fornecer o composto **345** (39 mg, 0,059 mmol, 29,9% de produção) como um sólido bege. ^1H RMN (400 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 3H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H). MS (m/z): 664,5 (M+H).

10 Etapa 5. N^1 -(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(metilsulfonyl)fenil)malonamida (**346**)

Uma solução do composto **345** (18,5 mg, 0,028 mmol) em anidrido acético (1,31 ml, 13,9 mmols) foi agitada à temperatura ambiente durante 60 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com água durante 3 horas. A suspensão sólida foi filtrada, o precipitado foi enxaguado com água e secado sob vácuo elevado para fornecer o composto **346** (6,4 mg, 9,07 μmol s, 32,5%) como um sólido bege. ^1H RMN (400 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): mistura de rotâmeros, 10,64 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,55 - 8,49 (m, 2H), 8,38 - 8,21 (m, 3H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (td, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 4,71 e 4,59 (2s, 2H), 3,58 - 3,23 (m, 14H), 3,21 (s, 3H), 2,13 e 2,05 (2s, 3H). MS (m/z): 706,5 (M+H).

Esquema 26



25

Exemplo 215

N-((2-(7-(4-(3-Ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanossulfonamida (349)

5 Etapa 1: (2-(7-(4-(3-Ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (347).

A uma solução de anilina **46** (400 mg, 0,758 mmol) foram adicionados trifosgênio (1125 mg, 5 eq, 3,79 mmols) e iPr_2NEt (490 mg, 5 eq, 3,79 mmols) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Ciclopropilamina (6103 mg, 141 eq, 107 mmols) foi adicionada e a
10 mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi em seguida concentrada diluída com DCM e lavada com água. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (eluente 20% de MeOH em EtOAc) para fornecer o composto **347** desejado como um óleo amarelo
15 (426 mg, 92% de produção). MS (m/z) = 611,4 (M+H).

Etapa 2: 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (348)

A uma solução do **347** (426 mg, 0,698 mmol) em DCM (10 ml)
20 foi adicionado HCl em dioxano (0,7 ml, 4,01 eq, 2,80 mmols, 4M em dioxano) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com água e $NaHCO_3$ sólido foi adicionado. A mistura reacional foi bem extraída com EtOAc em seguida a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (eluente 25% de MeOH em EtOAc para 50%
25 de MeOH em EtOAc) para fornecer o composto **348** desejado como um pó amarelo (211 mg, 59% de produção). MS (m/z) = 511,4 (M+H).

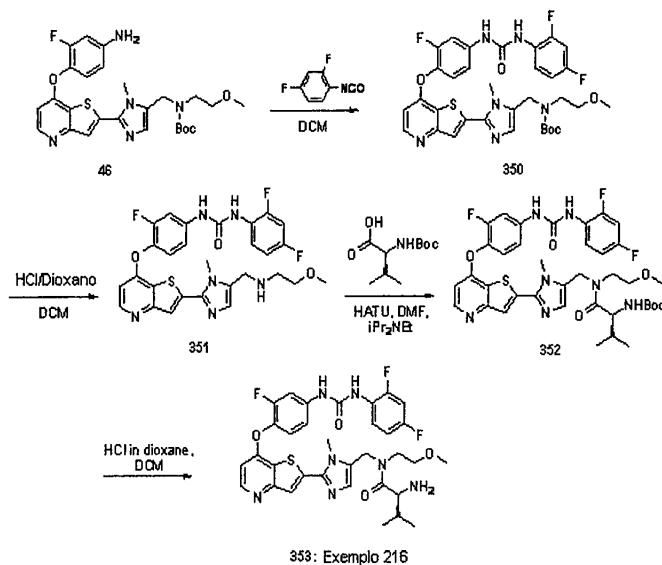
Etapa 3: N-((2-(7-(4-(3-Ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanossulfonamida (349)

A uma suspensão do amina **348** (61 mg, 0,119 mmol) em DCM (5 ml) foram adicionados cloreto de metanossulfonila (20,53 mg, 1,5 eq,

87/149

0,179 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (46,3 mg, 3 eq, 0,358 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc em seguida lavada com solução de NH_4Cl saturada, solução de NaHCO_3 saturada e salmoura. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (eluente 25% de MeOH em EtOAc) para fornecer o composto **349** desejado como um sólido amarelo-claro (34 mg, 48%). ^1H RMN (d_6 DMSO) 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,12 (m, 3H), 0,23 (m, 2H), 0,00 (s, 2H).

Esquema 27



353: Exemplo 216

Exemplo 216

15 Etapa 1: (2-(7-(4-(3-(2,4-Difluorofenil)ureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (350)

A uma solução de anilina **46** (500 mg, 0,948 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado 2,4-difluoro-1-isocianatobenzeno (441 mg, 3 eq, 2,84 mmols) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi concentrada e purificada através de cromatografia de coluna (eluente 10% de MeOH em EtOAc) para fornecer **350** (600 mg, 93%)

como um sólido branco. MS (m/z) = 683,7 (M+H)

Etapa 2: 1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (351)

- 5 A uma solução de **350** (600 mg, 0,879 mmol) em DCM (15 ml) foi adicionado HCl em dioxano (2 ml, 7,17 equivalente, 8 mmols, 4M em dioxano) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com água e NaHCO₃ sólido foi adicionado. A mistura reacional foi extraída com EtOAc em seguida a fase orgânica foi coletada,
- 10 da, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A trituração do resíduo com EtOAc forneceu o composto **351** desejado como um sólido esbranquiçado (314 mg, 61% de produção). ¹H RMN (d₆-DMSO): 10,90 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,28 Hz, 1H),
- 15 4,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(((2-(7-(4-(3-(2,4-difluorofenil)ureído)-2-fluorofenóxi)teno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)(2-metoxietil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (352)

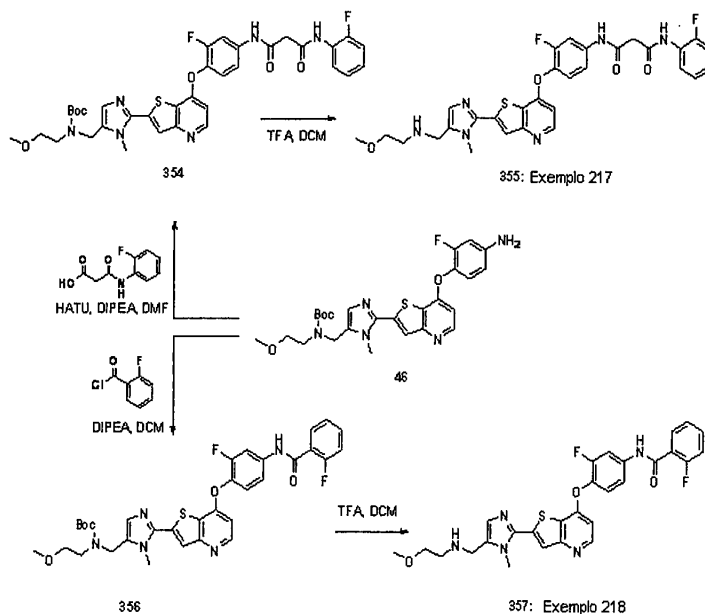
- A uma solução do composto **351** (280 mg, 0,481 mmol) em DMF
- 20 (10 ml) foram adicionados ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (209 mg, 2 eq, 0,961 mmol), iPr₂NEt (0,252 ml, 3 eq, 0,1,442 mmol) e HATU (365 mg, 2 eq, 0,961 mmol) e a mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água, solução de NaHCO₃ saturada em seguida salmoura. A fase orgânica foi
- 25 coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada em seguida concentrada. A purificação do resíduo através de cromatografia de coluna (eluente 20% de MeOH em EtOAc) forneceu o composto **352** desejado como um sólido esbranquiçado (200 mg, 53% de produção). MS (m/z) = 782,7 (M+H).

- Etapa 4: (S)-2-amino-N-((2-(7-(4-(3-(2,4-difluorofenil)ureído)-2-fluorofenóxi)teno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutanamida (353)
- 30

A uma suspensão do composto **352** (200 mg, 0,256 mmol) em

DCM (10 ml) foi adicionado HCl em dioxano (0,7 ml, 10,95 eq, 2,80 mmols, 4M em dioxano) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com água e NaHCO₃ sólido foi adicionado. A mistura reacional foi extraída com EtOAc em seguida a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação do resíduo através de cromatografia de coluna (eluente 30% MeOH em EtOAc) forneceu o composto **353** desejado como pó amarelo-claro (155 mg, 89% de produção). ¹H RMN (d₆-DMSO) 9,36 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,39-3,295 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 0,81 (m, 6H).

Esquema 28



15

Exemplo 217

N1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(2-fluorofenil)malonamida (355)

Etapa 1. (2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenóxi)teno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (354)

20

A uma solução de anilina **46** (300 mg, 0,569 mmol), ácido **2** (224 mg, 1,137 mmol), e DIPEA (0,397 mL, 2,274 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado HATU (540 mg, 1,422 mmol).. A mistura reacional foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente, em seguida dividida entre acetato de etila e água; a camada orgânica foi coletada, lavada com água, NaOH a 1M, e salmoura, secada (Na₂SO₄) e em seguida filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de Biotage (eluente 1 - 30% de MeOH/EA, coluna de 12 g Silicycle) para produzir o **354** (230 mg, 0,325 mmol, 57,2% de produção) como um sólido bege.

10 TLC: R_f = 0,35 (eluente 10% de MeOH/EtOAc),

Etapa 2. N1-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(2-fluorofenil)malonamida (355)

A uma solução do **354** (230 mg, 0,325 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi coletada, secada e foi concentrada. O resíduo foi purificado através de Biotage (0 - 50% de MeOH/EA; coluna de 10 g SNAP) para fornecer um sólido avermelhado que foi purificado novamente através de cromatografia de coluna rápida (eluente MeOH/EA, 20 - 25%) para produzir um sólido amarelado que foi triturado com éter para fornecer o composto do título **355** (80 mg, 0,132 mmol, 40,5% de produção) como um sólido esbranquiçado. HRMN (dmso) d (ppm) 1H: 10,53 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,35 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,20 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, J = 5,6Hz). MS: 607,2 (MH)⁺.

Exemplo 218

30 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzamida (357)

Etapa 1. (2-(7-(2-Fluoro-4-(2-fluorobenzamido)fenóxi)teno[3,2-

b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (356)

A uma solução de anilina **46** (300 mg, 0,569 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C foram adicionados DIPEA (0,199 mL, 1,137 mmol) e cloreto de 2-fluorobenzoila (135 mg, 0,853 mmol) e a suspensão foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada orgânica foi coletada, secada e foi concentrada. O resíduo foi purificado empregando Biotage (eluente EtOAc, coluna de 25 g Silicycle HR) para fornecer o composto do título **356** (400 mg, 0,616 mmol, produção quantitativa) como um sólido branco.

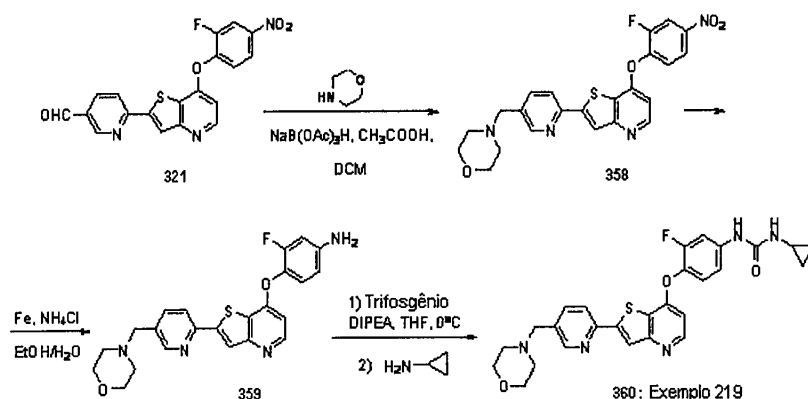
MS: 650(MH)+.

Etapa 2. 2-Fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)benzamida (357)

Uma solução do **356** (400 mg, 0,616 mmol) e TFA (0,047 mL, 0,616 mmol) em DCM (15 mL) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada. O produto foi encontrado em ambas as camadas. As camadas foram combinadas e foram concentradas. O resíduo foi extraído com MeOH e o sólido inorgânico foi filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado empregando Biotage (eluente MeOH/EtOAc, 10 - 50%, coluna de 25 g Silicycle) para fornecer um sólido que foi triturado com uma mistura de EtOAc/éter para fornecer o **358** (40 mg, 0,073 mmol, 11,82% de produção) como um sólido branco. HRMN: (dmsO) d (ppm) 1H:10,77 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,26 (s, 3H), 3,01 (m, 2H). MS: 550 (MH)+

Esquema 29

92/149

**Exemplo 219****1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (360)****5 Etapa 1. 4-((6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)morfolina (358)**

A uma suspensão de carbaldeído **321** (0,5 g, 1,265 mmol) em DCM (12,65 ml) foram adicionados morfolina (0,220 ml, 2,53 mmols) e ácido acético (0,145 ml, 2,53 mmols), e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente antes que boroidreto de triacetóxi de sódio (0,804 g, 3,79 mmols) fosse adicionado. A agitação foi continuada durante a noite. A mistura foi em seguida dividida entre DCM e NaOH a 1N. As fases foram separadas; a camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado através de Biotage (gradiente linear 0 - 20%, MeOH/EtOAc; coluna de 10 g SNAP) para fornecer o composto do título **358** (341 mg, 0,731 mmol, 57,8% de produção) como um sólido bege. MS: 467 (MH) +.

15 Etapa 2. 3-Fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (359)

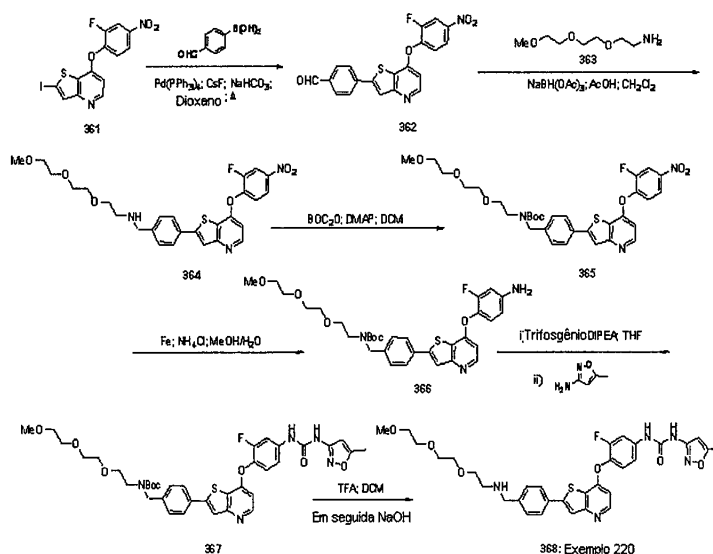
Uma mistura do composto nitro **358** (432 mg, 0,926 mmol), pó de ferro (440 mg, 7,87 mmols), e cloreto de amônio (42,6 mg, 0,796 mmol) em uma mistura de água (3,00 mL) e etanol (6 mL) foi aquecida a 80°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida filtrada enquanto quente através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado empregando Biotage (eluente 0 - 20% de EtOAc/MeOH, coluna

de 10 g SNAP) para fornecer a amina **359** (136 mg, 0,312 mmol, 33,6% de produção) como um sólido branco. MS: 437 (MH)+.

Etapa 3. 1-Ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (**360**)

- 5 A solução de anilina **359** (136 mg, 0,312 mmol) e DIPEA (0,218 mL, 1,246 mmol) em THF (6 mL) foi resfriada para 0 °C, e em seguida trifosgênio (46,2 mg, 0,156 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 0°C seguido por uma adição de ciclopropilamina (89 mg, 1,558 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante
- 10 um adicional de 3 horas e em seguida concentrada, dividida entre água e acetato de etila. Um sólido grosso foi formado o qual foi isolado por filtragem de sucção, enxaguado com água e acetato de etila, e secado a vácuo. Este material foi em seguida purificado empregando Gilson (eluente 20 - 95% de MeOH/H₂O, 1h) para produzir o composto do título **360** (30 mg, 0,058 mmol,
- 15 18,53% de produção) como um sólido branco. ¹H:HRMN (DMSO-d₆) d (ppm) ¹H:HRMN 9,16 (s, br, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 1,6Hz), 8,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,46 (dd, 1H, J1 = 2,1 Hz, J2 = 8,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, J1 = 2,6 Hz, J2 = 13,9 Hz), 6,97 - 7,45 (m, 2H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,23 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 3,18 (t, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,15 - 2,12 (m, 1H),
- 20 1,98 (m, 4H), 0,23 - 0,19 (m, 2H), 0,02 - 0,005 (m, 2H). MS: 520,4 (MH)+.

Esquema 30



Exemplo 220

1-(4-(2-(4-5,8,11-Trioxa-2-azadodecifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)ureia (368)

Etapa 1: 4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldeído (362)

Iodotienopiridina **361** (EUA 2006/0287343) (2,10 g, 5,05 mmols), ácido 4-formilfenilborônico (1,51 g, 10,1 mmols), e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,29 g, 0,25 mmol) foram dissolvidos em dioxano seco (80 mL). Fluoreto de cézio (0,92 g, 6,1 mmols) e bicarbonato de sódio (2,12 g, 25,2 mmols) foram dissolvidos em água (5 ml cada) e adicionados à mistura reacional, que foi desgaseificada com um fluxo de N₂, em seguida aquecida ao refluxo durante 3 horas, resfriada, e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, resultando em um precipitado grosso. Este foi isolado através de filtragem de sucção e enxaguado com água e acetato de etila para fornecer o **362** (1,92 g, 96%). LRMS (M+H): 395,2

Etapa 2: N N-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etanamina (364)

Uma suspensão do **362** (0,90 g, 2,3 mmols), amina **363** (0,93 g, 5,7 mmols) [amina **363** foi sintetizada de acordo com os procedimentos empregados para a síntese de aminas **322** (esquema 18) e **326** (esquema 20)] e ácido acético (0,26 ml, 4,6 mmols) em diclorometano (50 ml) foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (1,45 g, 6,85 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Uma quantidade adicional de triacetoxiboroidreto de sódio (1,5 g) foi em seguida adicionado, e a agitação continuou durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre diclorometano e HCl a 1N. A fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi basificada (pH = 13) com NaOH a 3M, e extraída com diclorometano. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado para produzir o **364** (0,72 g, 58%) como um sólido amarelo. LRMS (M+H): 542,4

Etapa 3: 4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)carbamato de terc-butila (365)

A uma solução do **364** (0,72 g, 1,3 mmol) em diclorometano (100 mL) à temperatura ambiente foram adicionados DMAP (0,041 g, 0,33 mmol) e Boc₂O (0,58 g, 2,7 mmols). A mistura reacional foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 2 horas em seguida a mistura foi lavada consecutivamente com água, salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (eluente EtOAc em seguida 1% de MeOH em EtOAc) para fornecer o composto **365** (0,51 g, 60% de produção). LRMS (M+H): 642,5

10 Etapa 4: 4-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)carbamato de terc-butila (366).

A uma solução do **365** (0,49 g, 0,76 mmol) em MeOH (100 mL) foram adicionados pó de ferro (0,43 g, 7,6 mmols) e cloreto de amônio (0,12 g, 2,3 mmols) em água (5 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 4 horas, em seguida resfriada, filtrada através de uma almofada de celite e concentrada. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água; a fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (eluente 2% MeOH em EtOAc) para produzir o **366** (0,41 g, 88% de produção). LRMS (M+H): 612,6

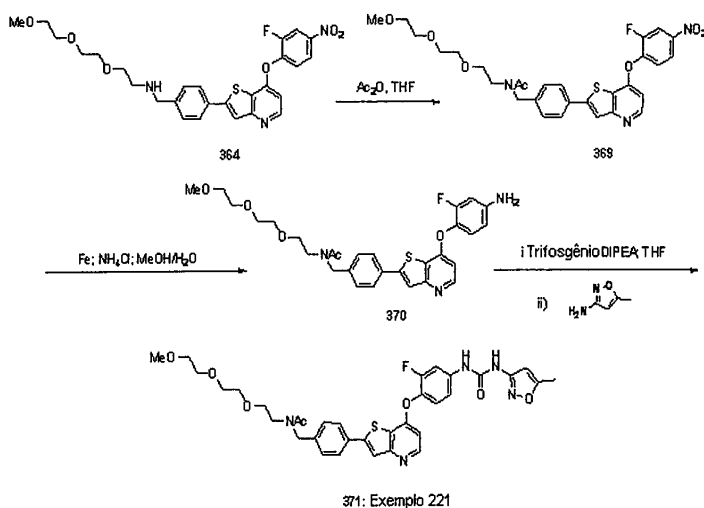
20 Etapa 5: 4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureído)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)carbamato de terc-butila (367)

A uma solução do **366** (0,15 g, 0,25 mmol) e DIPEA (0,11 mL, 0,080 g, 0,61 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) a 0°C foi adicionado trifosgênio (0,029 g, 0,098 mmol) e a solução resultante foi agitada durante 1 h a 0 °C. 3-amino-5-metilisoxazol (0,025 g, 0,25 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas, em seguida extinguida com 1 mL de água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água; a fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e foi concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (eluente 2% MeOH em EtOAc) para produzir o **367** (0,074 g, 4% de produção).

Etapa 7: 1-(4-(2-(4-5,8,11-Trioxa-2-azadodecifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)ureia (368)

A uma solução do **367** (0,074 g, 0,10 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1,0 mL). A mistura reacional foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente em seguida concentrada e o resíduo foi dividido entre diclorometano e NaHCO₃ saturado. A fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e foi concentrada. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa de Gilson (35 - 75% de MeOH/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizado. O produto purificado (contendo algum ácido fórmico do HPLC) foi dividido entre diclorometano e NaOH a 1M. A fase orgânica foi coletada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir o composto **368** (0,033 g, 0,052 mmol, 52% de produção). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 1H: 9,71 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 8,48 (d, J = 5,5, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,82 - 7,79 (m, 2H); 7,73 (dd, J = 13,1, 2,5, 1H); 7,46 - 7,41 (m, 3H); 7,28 - 7,26 (m, 1H); 6,60 (d, J = 5,5, 1H); 6,54 (d, J = 0,8, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,51 - 3,45 (m, 8H); 3,41 - 3,35 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,63 (t, J = 5,7, 2H); 2,35 (d, J = 0,6, 3H). LRMS (M+H): 636,5

Esquema 31



20

Exemplo 221

N-(4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureído)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N-(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)acetamida (371)

Etapa 1: N-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N-(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)acetamida (369)

A uma solução do **364** (0,50 g, 0,92 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 mL) foi adicionado anidrido acético (1,0 mL, 11 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água; a fase orgânica foi coletada, lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (eluente EtOAc) produzindo **369** (0,36 g, 67% de produção).

10 LRMS (M+H): 584,4

Etapa 2: N-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N-(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)acetamida, (370).

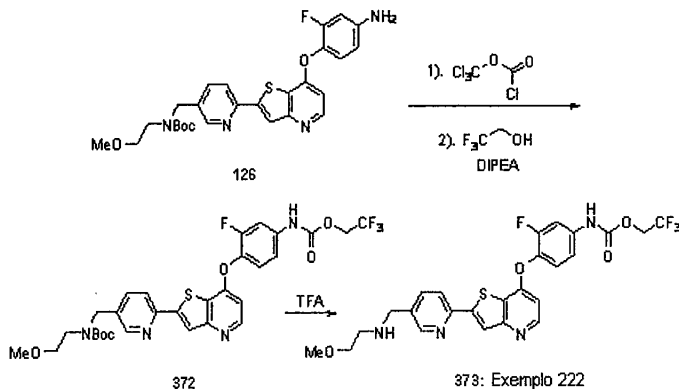
A uma solução do **369** (0,36 g, 0,62 mmol) em MeOH (100 mL) foram adicionados pó de ferro (0,68 g, 12 mmols) e cloreto de amônio (0,13 g, 2,5 mmols) em água (5 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 4 horas, em seguida resfriada, filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água; a fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (eluente 2% de MeOH em EtOAc) para produzir o **370** (0,35 g, 100% de produção). LRMS (M+H): 554,4

Etapa 3: N-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureído)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N-(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)acetamida (371)

25 A uma solução do **370** (0,14 g, 0,25 mmol) e DIPEA (0,11 mL, 0,080 g, 0,61 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) a 0°C foi adicionado trifosgênio (0,030 g, 0,10 mmol) e a solução resultante foi agitada durante 0,5 hora a 0 °C. 3-Amino-5-metilisoxazol (0,074 g, 0,76 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas, em seguida extinguida com 1 mL de água e concentrada sob pressão redu-
30 zida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água; a fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e foi concen-

trada. O produto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (10% de MeOH em EtOAc), seguido por HPLC de fase reversa de Gilson (35 - 65% de acetonitrilo/H₂O, Aquasil C18, 30 minutos) e liofilizado. O resíduo (contendo algum ácido fórmico do HPLC) foi dividido entre diclorometano e NaOH a 1M. A fase orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para produzir o **371** (65 mg, 38% de produção) como uma mistura de 2:1 de rotâmeros por ¹H RMN. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) ¹H: 9,64 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 8,50 - 8,48 (m, 1H); 8,04 (s, 0,4H); 8,01 (s, 0,6H); 7,89 (d, J = 8,2, 0,4H); 7,82 (d, J = 8,2, 0,6H); 7,72 (dd, J = 12,9, 2,5, 1H); 7,45 (t, J = 9,2, 1H); 7,33 (d, J = 8,4, 2H); 7,27-7,24 (m, 1H); 6,61-6,59 (m, 1H); 6,54 (d, J = 0,8, 1H); 4,68 (s, 0,4H); 4,59 (s, 0,6H); 3,52 - 3,38 (m, 12H); 3,21 (s, 1,8H); 3,20 (s, 1,2H); 2,35 (d, J = 0,4, 3H); 2,12 (s, 1,8H); 2,00 (1,2 H). LRMS (M+H): 678,8

Esquema 32



Exemplo 222

3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetila (**373**)

Etapa 1. Metilcarbamato de 4-(2-(5-((terc-butoxicarbonil(2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenila 2,2,2-trifluoroetila (**372**)

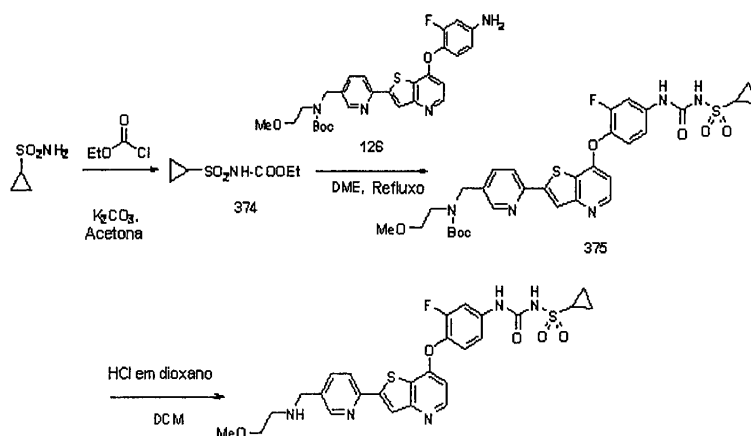
Difosgênio (0,017 ml, 0,143 mmol) foi adicionado a uma solução de anilina **126** (0,15 g, 0,286 mmol) em THF (2,86 ml) e a mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 2 horas. À mistura reacional foram adicionados 2,2,2-trifluoroetanol (0,042 ml, 0,572 mmol) e uma solução de DIPEA

(0,100 ml, 0,572 mmol) em THF (2,86 ml). A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante a noite, diluída com DCM, lavada com solução de cloreto de amônio saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida (Biotage, coluna de 10 Snap, gradiente: 3% de 10 CV, 3% a 5% de 2 CV, e 5% de 10 CV de MeOH em DCM) produzindo **372** (0,1097 g, 0,169 mmol, 59,0% de produção) como sólido marrom-claro. m/z: 651,4 (M+H)⁺.

Etapa 2. 3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetila (**373**)

10 A uma suspensão do **372** (0,1097 g, 0,169 mmol) em DCM (1,0 ml) foi adicionado TFA (1,0 ml, 12,98 mmols) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em DCM, lavado com solução de NaOH a 1N, água, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida produzindo o **373** (0,0543 g, 0,097 mmol, 57,3% de produção) como sólido branco. ¹H-RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) 10,55 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,85 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,5 Hz, 2H). m/z: (M+H)⁺ 551,4.

Esquema 33



Exemplo 223

N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamoil)ciclopropanossulfonamida (376)

Etapas 1: ciclopropilsulfonilcarbamato de etila (374)

- 5 A uma solução de ciclopropanossulfonamida (Li, J., e outros; Synlett 2006, 5, 725-728) (800 mg, 6,60 mmols) em acetona (25 ml) foram adicionados carbonato de potássio (2,738 g, 3 eq, 19,81 mmols) e clorofor-
miato de etila (1,075 g, 1,5 eq, 9,90 mmols) e a mistura reacional foi agitada
à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em
10 água e feita acídica (pH 1) com HCl concentrado em seguida extraída com
EtOAc. O extrato foi coletado, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado.
A purificação do resíduo através de cromatografia de coluna (eluente 30%
de EtOAc em hexanos) forneceu o **374** como um óleo incolor (800 mg, 63%).
¹H RMN (DMSO, d₆) 11,47 (s, 1H), 4,10 (q, J = 10,27 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H),
15 1,19 (t, J = 7,24 Hz, 3H), 1,039 (m, 4H).

Etapas 2: (6-(7-(4-(3-(Ciclopropilsulfonil)ureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (375)

- A uma solução da amina **126** (500 mg, 0,953 mmol) em DME (4
20 ml) foi adicionado o carbamato **374** (460 mg, 2,5 eq, 2,383 mmols) e a mistu-
ra reacional foi aquecida a 120°C durante 1 dia. A mistura foi resfriada para
a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e água e a fase orgânica foi co-
letada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação do resí-
duo através de cromatografia de coluna (eluente EtOAc para 50% de Aceto-
25 na em EtOAc) forneceu o **375** como um óleo marrom (130 mg, 55%). MS
(m/z) = 672,5 (M+H)

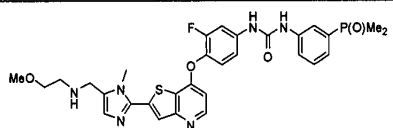
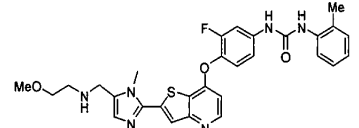
Etapas 3: N-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamoil)ciclopropanossulfonamida (376)

- A uma solução do **375** (140 mg, 0,208 mmol) em DCM (5 ml) foi
30 adicionado HCl em dioxano (0,5 ml, 2 mmols, 9,6 eq, 4M em dioxano) e a
mistura reacional foi agitada durante 4 horas. A mistura foi diluída com EtO-
Ac, feita básica com solução de NaHCO₃ e extraída com EtOAc/acetona. A

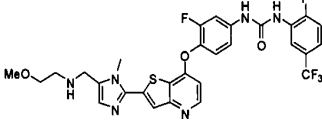
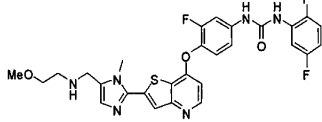
fase orgânica foi coletada e foi descartada. A fase aquosa foi concentrada e o resíduo foi suspenso em uma mistura de DCM e acetona. A fase de solução foi coletada, secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o **376** como um sólido bege depois da trituração adicional com Et_2O (produção 5 8 mg, 7%). ^1H RMN (DMSO-d_6): 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,28, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,59 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,65 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 571,64 (encontrado) 572,58 (MH)+.

10 Compostos adicionais de acordo com a presente invenção incluem aqueles na Tabela 2.

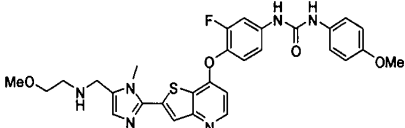
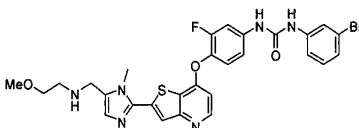
Tabela 2

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
377	224	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H:8,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J ₁ = 2,4 Hz, J ₂ = 13,3 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,38 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,62 (d, 6H, J = 13,3 Hz). LRMS(ESI): (calculado) 622,2 (encontrado) 623,5 (MH) ⁺
378	225	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-o-tolilureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): ¹ H: 9,37 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 6,64 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 560,64 (encontrado) 561,5 (MH) ⁺

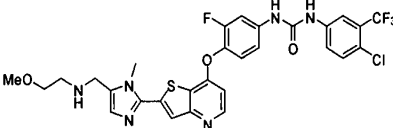
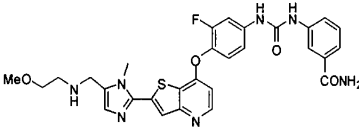
103/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
379	226	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,56 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,73 (dd, J ₁ = 13,1 Hz, J ₂ = 2,3 Hz), 7,50 - 7,21 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,02 (s, br, 1H). LRMS(ESI): (calculado) 632,2 (encontrado) 633,5 (MH) ⁺
380	227	 1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,67 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 582,60 (encontrado) 583,5 (MH) ⁺

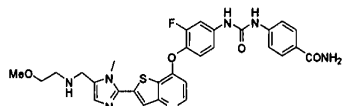
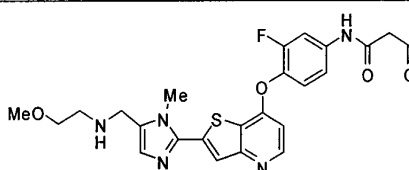
104/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
381	228	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-metoxifenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J ₁ = 2,3 Hz, J ₂ = 13,3 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,63 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,36 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,19 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, J = 5,5 Hz). LRMS(ESI): (calculado) 576,2 (encontrado) 577,5 (MH) ⁺
382	229	 1-(3-bromofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,375 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,48 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 625,51 (encontrado) 625,4/627,4(MH) ⁺

105/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
383	230	 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,67 Hz, 2H), LRMS(ESI): (calculado) 649,06 (encontrado) 649,5 (M) ⁺
384	231	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,16 (s, br, 1H), 9,94 (s, br, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H, J ₁ = 2,5 Hz, J ₂ = 13,2 Hz), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,35 (s, 3H), 2,69 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 1,81 (s, 1H). LRMS(ESI): (calculado) 589,2 (encontrado) 590,5 (MH) ⁺

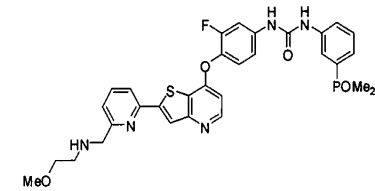
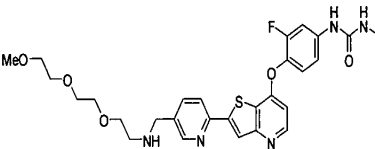
106/149

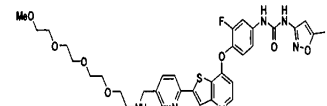
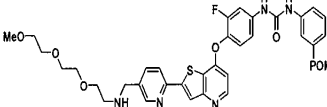
Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
385	232	 4-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,67 Hz, 2H), LRMS(ESI): (calculado) 589,64 (encontrado) 590,4 (MH) ⁺
386	233	 N1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-(oxazol-5-il)fenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,67 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 655,70 (encontrado) 656,6 (MH) ⁺

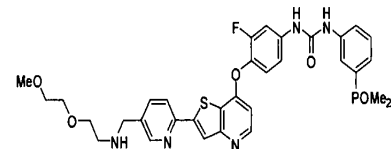
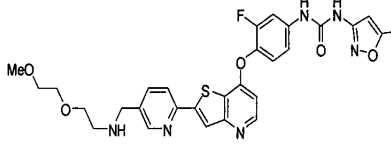
Compostos adicionais de acordo com a presente invenção incluem aqueles na Tabela 3.

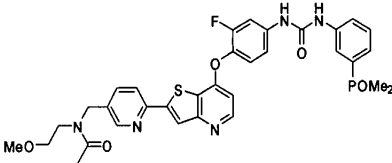
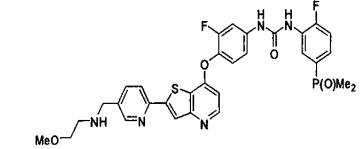
107/149

Tabela 3

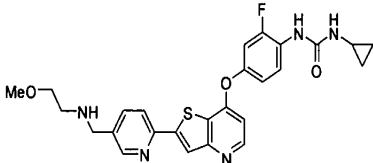
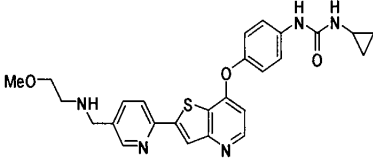
Com- posto	Exem- plo	Estrutura	Caracterização
387	234	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 13,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H) LRMS(ESI): (calculado) 619,2 (encontrado) 620,4 (MH) ⁺
388	235	 1-(4-(2-(5-5,8,11-trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,80 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 1,5, 1H); 7,73 (dd, J = 13,5, 2,2, 1H); 7,38 (t, J = 9,0, 1H); 7,20 (d, J = 8,2, 1H); 6,67 (d, J = 2,7, 1H); 6,64 (d, J = 5,5, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,56 - 45 (m, 12H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,66 (d, J = 5,7, 2H); 2,58 - 2,51 (m, 1H); 0,66 - 0,62 (m, 2H); 0,44 - 0,41 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 595,7 (encontrado) 596,4 (MH) ⁺

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
389	236	 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,66 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,52 (d, J = 5,3, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0, 1H); 7,90 (dd, J = 8,2, 2,2, 1H); 7,74 (dd, J = 13,1, 2,5, 1H); 7,47 (t, J = 9,0, 1H); 7,30 - 7,26 (m, 1H); 6,66 (d, J = 5,9, 1H); 6,56 (d, J = 0,9, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,52 - 3,47 (m, 12H); 3,40 - 3,36 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H); 2,37 (s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 680,8 (encontrado) 681,6 (MH) ⁺
390	237	 1-(4-(2-(5-5,8,11-trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(dimetilfosforil)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 8H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 6H). LRMS(ESI): (calculado) 707,23 (encontrado) 708,7 (MH) ⁺

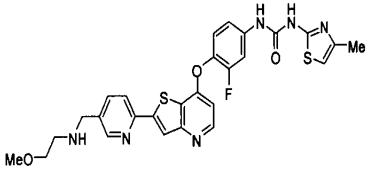
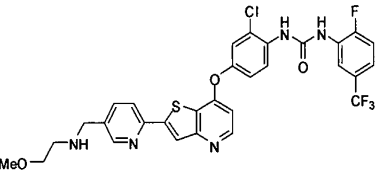
Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
391	238	 1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietóxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 10,8, 7,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 6H). LRMS(ESI): (calculado) 663,21 (encontrado) 664,4 (MH) ⁺
392	239	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietóxi)etilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 592,19 (encontrado) 593,5 (MH) ⁺

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
393	240	 N-((6-(7-(4-(3-(3-(dimetilfosforil)fenil)ureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): (mistura de rotâmeros) 9,22 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,38 - 8,32 (2s, 1H), 8,29 e 8,23 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 1H), 7,71 e 4,59 (2s, 2H), 3,54 - 3,36 (m, 4H), 3,24 e 3,21 (2s, 3H), 2,13 e 2,05 (2s, 3H), 1,64 (d, J = 13,6 Hz, 6H). LRMS(ESI): (calculado) 661,19 (encontrado) 662,6 (MH) ⁺
394	241	 1-(5-(dimetilfosforil)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (MeOH-d ₄) δ (ppm): duas ureias de NH estão ausentes, 8,73 (s, 1H), 8,62 (ddd, J = 12,9, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,34 (bs, 1H, sal de formiato), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 13,5 Hz, 6H), um NH está ausente. LRMS(ESI): (calculado) 637,64 (encontrado) 638,5 (MH) ⁺

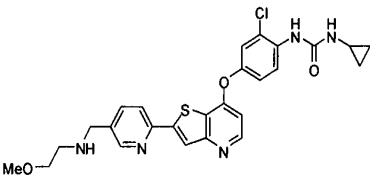
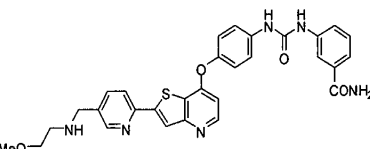
111/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
395	242	 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(2-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,56 (s, 1H); 8,52 (d, J = 8,5, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,25 - 8,18 (m, 2H); 7,89 (dd, J = 8,0, 2,1, 1H); 7,34 (dd, J = 11,7, 2,5, 1H); 7,09 (dd, J = 8,8, 1,8, 1H); 6,82 (d, J = 2,7, 1H); 6,69 (d, J = 5,5, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H); 2,56 (septeto, J = 3,3, 1H); 0,67 - 0,62 (m, 2H); 0,43 - 0,40 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 507,6 (encontrado) 508,4 (MH) ⁺
396	243	 1-ciclopropil-3-(4-(2-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,56 (bs, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,26 (bs, 1H), 0,68 - 0,60 (m, 2H), 0,44 - 0,39 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 489,18 (encontrado) 490,5 (MH) ⁺

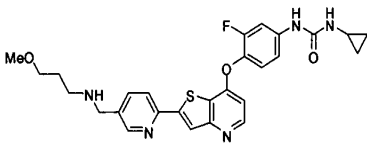
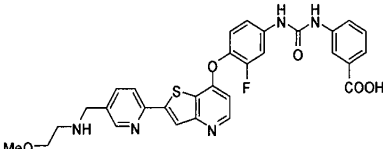
112/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
397	244	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-metiltiazol-2-il)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,40 (s, 1H), uma ureia de NH está ausente, 8,58 (bs, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (bd, J = 10,3, 1H), 6,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), um CH ₂ é mascarado através de água, 3,25 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), um NH está ausente. LRMS(ESI): (calculado) 564,65 (encontrado) 565,4 (MH) ⁺
398	245	 1-(2-cloro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 2,1 Hz, J = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5 Hz, J = 10,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 2,6 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), m/z: (M+2)+ 2 323,7 (100%), (MH)+ 646,5 (32%)

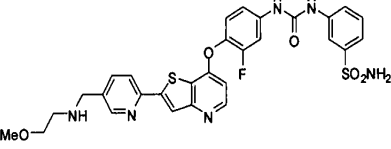
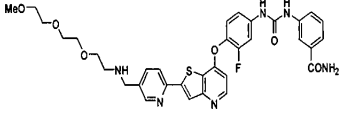
113/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
399	246	 1-(2-cloro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-ciclopropilureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 0,67 - 0,66 (m, 2H), 0,44 - 0,42 (m, 2H), m/z: (M+2)+2 /2 262,7 (100%), 263,5 (42%); (M+1)+ 524,4 (50%), 526,4 (20%)
400	247	 3-(3-(4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 568,19 (encontrado) 569,5 (MH)+

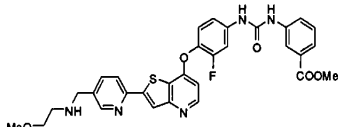
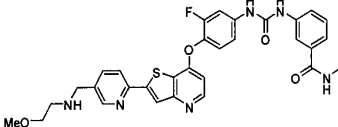
114/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
401	248	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((3-metoxipropilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,77 (s, 1H); 8,63 (d, J = 1,4, 1H); 8,52 (d, J = 5,3, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,28 (d, J = 8,0, 1H); 7,97 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H); 7,73 (dd, J = 13,7, 2,3, 1H); 7,38 (t, J = 9,2, 1H); 7,20 (d, J = 8,6, 1H); 6,65 (d, J = 5,3, 1H); 6,60 (d, J = 2,4, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,38 (t, J = 6,3, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,72 - 2,68 (m, 2H); 2,55 (septeto, J = 3,1, 1H); 1,74 (quinteto, J = 6,9, 2H); 0,68 - 0,63 (m, 2H); 0,45 - 0,40 (m, 2H); LRMS(ESI): (calculado) 521,6 (encontrado) 522,4 (MH)+
402	249	 ácido 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzóico	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,85 - 9,68 (bs, 1H), 9,68 - 9,57 (bs, 1H), 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 587,16 (encontrado) 588,5 (MH)+

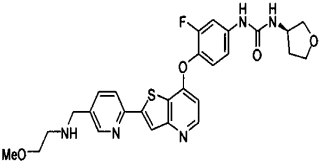
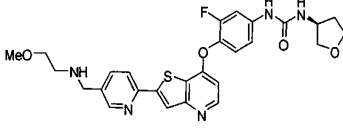
115/149

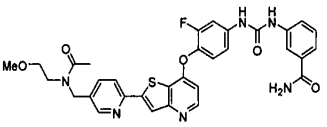
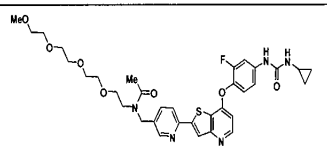
Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
403	250	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzenossulfonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,57 (d, J = 1,6, 1H); 8,53 (d, J = 5,5, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,2, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,89 (dd, J = 8,0, 2,0, 1H); 7,77 (dd, J = 13,1, 2,3, 1H); 7,58 (d, J = 8,0, 1H); 7,52 - 7,44 (m, 3H); 7,38 (s, 2H); 7,38 - 7,31 (m, 1H); 6,67 (d, J = 5,5, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,41 (t, J = 5,7, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H); 2,33 (br s, 1H). LRMS(ESI): (calculado) 622,7 (encontrado) 623,3 (MH) ⁺
404	251	 3-(3-(4-(2-(5-5,8,11-trioxa-2-azadodecylpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)ureído)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,35 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 8,60 (d, J = 1,5, 1H); 8,53 (d, J = 5,5, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,25 (d, J = 8,0, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,91 (s, 2H); 7,77 (dd, J = 13,3, 2,5, 1H); 7,64 (dd, J = 8,0, 1,4, 1H); 7,49 - 7,43 (m, 2H); 7,38 - 7,33 (m, 2H); 7,29 - 7,26 (m, 1H); 6,68 (d, J = 5,3, 1H); 3,86 (s, 2H); 3,52 - 3,49 (m, 6H); 3,43 - 3,40 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,75 - 2,70 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 674,7 (encontrado) 675,5 (MH) ⁺

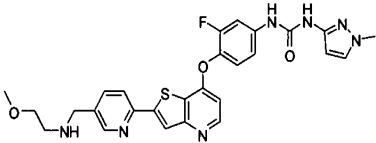
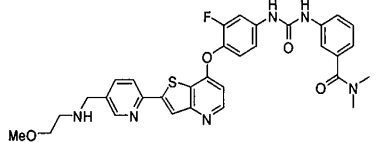
116/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
405	252	 metil 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzoato	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (bs, 1H). LRMS(ESI): (calculado) 601,18 (encontrado) 602,5 (MH) ⁺
406	253	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)-N-metilbenzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 5H). LRMS(ESI): (calculado) 600,20 (encontrado) 601,5 (MH) ⁺

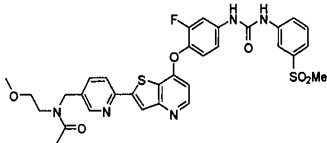
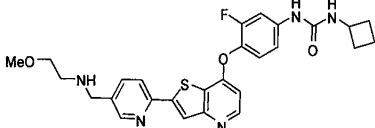
117/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
407	254	 (R)-1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(tetra-hidro-3-il)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 13,7, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,69 - 6,64 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 3H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,50 (dd, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H) (presumivelmente um sal de mono-TFA) LRMS(ESI): (calculado) 537,2 (encontrado) 538,3 (MH) ⁺
408	255	 (S)-1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(tetra-hidro-3-il)ureia	(DMSO-d ₆) δ (ppm) ¹ H: 8,77 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,4, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,3, 1H); 7,89 (dd, J = 8,3, 1,5, 1H); 7,70 (dd, J = 13,7, 2,4, 1H); 7,38 (t, J = 8,8, 1H); 7,17 - 7,14 (m, 1H); 6,64 (d, J = 5,4, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,23 - 4,21 (m, 1H); 3,82 - 3,68 (m, 3H); 3,79 (s, 2H); 3,54 - 3,48 (m, 1H); 3,41 (t, J = 5,4, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,66 (t, J = 5,4, 2H); 2,16 - 2,11 (m, 1H); 1,76 - 1,72 (m, 1H). LRMS(ESI): (calculado) 537,2 (encontrado) 538,4 (MH) ⁺

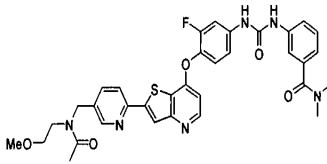
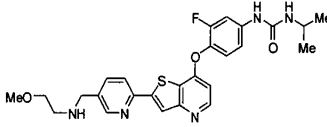
Com-posto	Exem-plo	Estrutura	Caracterização
409	256	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 - 8,48 (m, 2H), 8,40 - 8,18 (m, 2H), 7,92 (bs, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 4,71 e 4,59 (2s, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 4H), 3,24 e 3,21 (2s, 3H), 2,13 e 2,05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 628,67 (encontrado) 629,5 (MH) ⁺
410	257	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)acetamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,53 - 8,50 (m, 2H); 8,34 (s, 0,3H), 8,31 (s, 0,7H); 8,27 (d, J = 8,3, 0,3H); 8,21 (d, J = 8,3, 0,7H); 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,8, 1H), 7,20 (d, J = 8,8, 1H); 6,66 - 6,63 (m, 2H), 6,59 (s, 1H); 4,75 (s, 0,6H); 4,60 (s, 1,4H); 3,55 - 3,45 (m, 14H); 3,40 (t, J = 4,9, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,56 - 2,50 (m, 1H); 2,14 (s, 2,2H); 2,06 (s, 0,8H); 0,67 - 0,64 (m, 2H); 0,44 - 0,40 (m, 2H). Mistura de rotâmeros, 7:3 por ¹ H RMN. LRMS(ESI): (calculado) 681,8 (encontrado) 704,5 (MNa) ⁺

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
411	258	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,32 (bs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,2, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 547,6 (encontrado) 548,4 (MH) ⁺
412	259	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureido)-N,N-dimetilbenzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,17 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 614,21 (encontrado) 615,5 (MH) ⁺

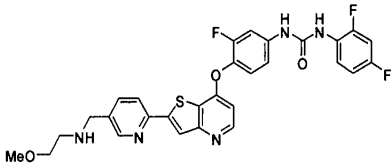
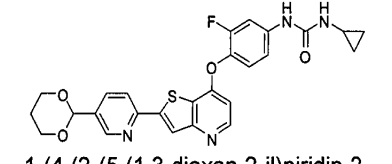
120/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
413	260	 N-((6-(7-(2-fluoro-4-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)ureído)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): mistura de rotâmeros, 9,30 (bs, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,37 e 8,33 (2s, 1H), 8,29 e 8,23 (2d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 4,71 e 4,59 (2s, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,13 e 2,05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 663,74 (encontrado) 664,4 (MH) ⁺
414	261	 1-ciclobutil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,3 Hz, J = 10,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,60 (J=7,8 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 2H). m/z: (M+2)+2 /2 261,7(100%), (M+1)+ 522,5 (5%).

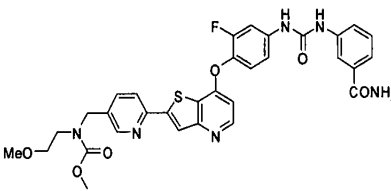
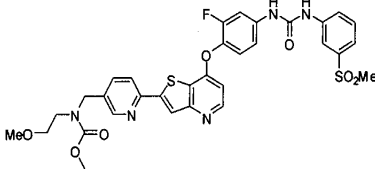
121/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
415	262	 3-(3-(3-fluoro-4-(2-((N-(2-metoxietil)acetamido)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureído)-N,N-dimetilbenzamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): (mistura de rotâmeros) 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,38 - 8,26 (m, 2H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 e 4,59 (2s, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 4H), 3,24 e 3,21 (2s, 3H), 2,98 e 2,93 (2s, 6H), 2,13 e 2,05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 656,22 (encontrado) 657,6 (MH)+
416	263	 1-(3-fluoro-4-(2-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-isopropilureia	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 5,5), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 3,5 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,76 (m, 3H), 3,39 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,62 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 509,2 (encontrado) 510,4 (MH)+

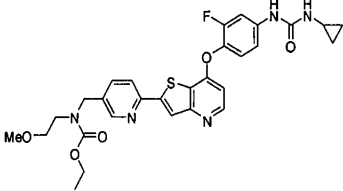
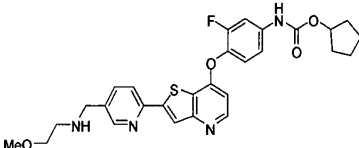
122/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
417	264	 1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,62 (dd, 1H, J₁ = 0,4 Hz, J₂ = 2,3 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 13,1 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H, J₁ = 0,8 Hz, J₂ = 5,3 Hz), 4,22 (s, 2H), 3,57 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,30 (s, 3H), 3,12 (m, 2H) (presumivelmente um sal de mono-TFA) LRMS(ESI): (calculado) 579,2 (encontrado) 580,4 (MH)⁺
418	265	 1-(4-(2-(5-(1,3-dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-ciclopropilureia	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (bd, J = 9,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,99 (td, J = 12,1, 2,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 506,55 (encontrado) 507,4 (MH)⁺

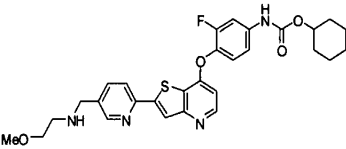
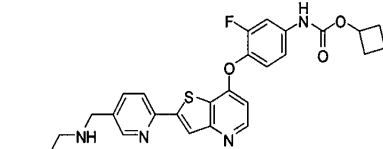
123/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
419	266	 (6-(7-(4-(3-(3-carbamoylphenyl)ureido)-2-fluorophenoxy)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metila	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,92 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (bs, 3H), 3,44 (bs, 4H), 3,22 (s, 3H). LRMS(ESI): (calculado) 644,67 (encontrado) 645,5(MH) ⁺
420	267	 (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(3-metilsulfo-nil)fenil)ureido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metila	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (tt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (bs, 3H), 3,44 (bs, 4H), 3,22 e 3,21 (2s, 6H). LRMS(ESI): (calculado) 679,74 (encontrado) 680,3

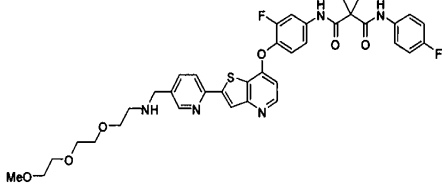
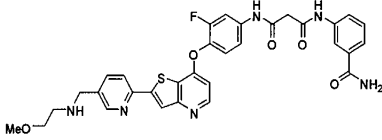
124/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
421	268	 (6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de etila	$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{) } \delta$ (ppm): 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 1,26 - 1,08 (m, 3H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 579,20 (encontrado) 580,5 (MH) ⁺
422	269	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de ciclopentila	$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{) } \delta$ (ppm): 9,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 1,89 - 1,88 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 6H). m/z: (M+2)+2 /2 269,2 (100%), (M+1)+ 537,5 (9%)

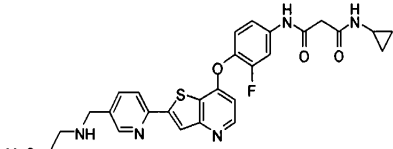
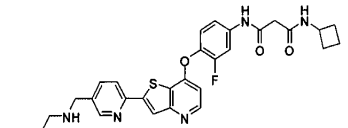
125/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
423	270	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de ciclo-hexila	$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$ (ppm): 10,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,43 - 1,39 (m, 4H), 1,22 (m, 1H), m/z: (M+2)+2 /2 276,2(100%), (M+1)+ 551,5 (31%)
424	271	 3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de ciclobutila	$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$ (ppm): 10,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,70 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,62 - 1,57 (m, 1H), m/z: (M+2)+2 /2 262,2(100%), (M+1)+ 523,4 (31%)

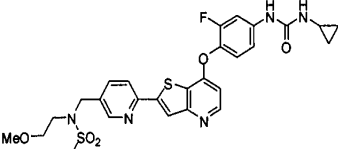
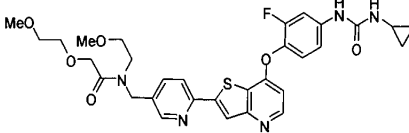
126/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
425	272	 N-(4-(2-(5-(5,8,11-trioxa-2-azadodecyl)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,39 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 8,55 (d, J = 1,6, 1H); 8,50 (d, J = 5,3, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,22 - 8,18 (m, 1H); 7,91 - 7,86 (m, 2H); 7,64 - 7,60 (m, 2H); 7,51 - 7,42 (m, 2H); 7,17 - 7,11 (m, 2H); 6,63 (s, J = 5,5, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,50 - 3,43 (m, 6H); 3,49 (s, 3H); 3,39 - 3,37 (m, 2H); 2,66 - 2,62 (m, 2H); 1,45 (s, 4H). LRMS(ESI): (calculado) 717,8 (encontrado) 718,5 (MH)+	
426	273	 N1-(3-carbamoylphenil)-N3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)malonamida	¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 2H) (presumivelmente um sal de mono-TFA). LRMS(ESI): (calculado) 628,19 (encontrado) 629,5 (MH)+

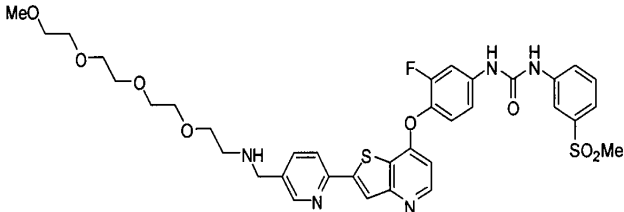
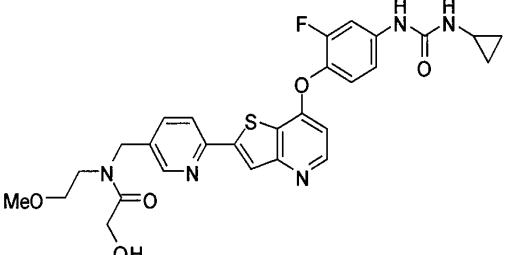
127/149

Com- posto	Exem- plo	Estrutura	Caracterização
427	274	 N1-ciclopil-N3-(3-fluoro-4-(2-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,26 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,37 (s, 2H), 3,00 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,24 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 0,24 - 0,22 (m, 2H), 0,03 - 0,01 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 549,1 (encontrado) 550,4(MH) ⁺
428	275	 N1-ciclobutil-N3-(3-fluoro-4-(2-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,4Hz), 8,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,91 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,65 (t, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 563,2 (encontrado) 564,5(MH) ⁺

128/149

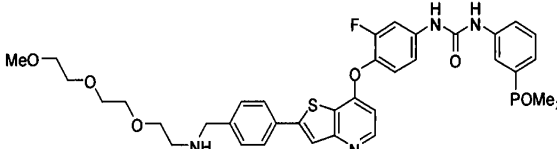
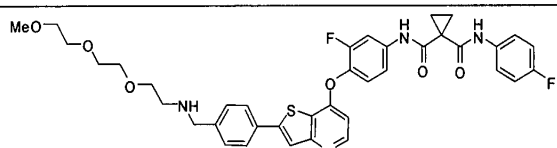
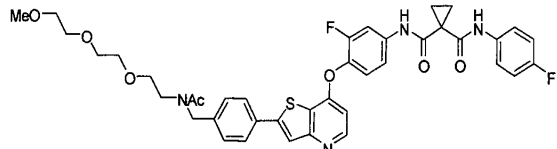
Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
429	276	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)metanossulfonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,38 - 3,30 (m, 2H, escondido sob pico de água), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 585,15 (encontrado) 586,55 (MH)+
430	277	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureido)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-(2-metoxietóxi)-N-(2-metoxietil)acetamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,76 (s, 1H); 8,54 - 8,51 (m, 2H); 8,36 (s, 0,3H); 8,32 (s, 0,7H); 8,28 (d, J = 8,2, 0,3H); 8,23 (d, J = 8,2, 0,7H); 7,84 - 7,76 (m, 1H); 7,72 (dd, J = 13,5, 2,5, 1H); 7,36 (t, J = 9,0, 1H); 7,20 (d, J = 9,0, 1H); 6,65 - 6,60 (m, 2H); 4,67 (s, 0,6H); 4,61 (s, 1,4H); 4,31 (s, 1,5H); 4,21 (s, 0,5H); 3,60 - 3,15 (m, 14H); 2,55 (septeto, J = 3,5, 1H); 0,68 - 0,62 (m, 2H); 0,45 - 0,41 (m, 2H). (mistura de dois rotâmeros, aproximadamente 7:3 de relação por RMN). LRMS(ESI): (calculado) 623,2 (encontrado) 624,5 (MH)+

129/149

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
431	278	 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-tetraoxa-2-azapentadecilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)ureia ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,3, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 12H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,31 (bs, 1H), 3,21 e 3,208 (2s, 6H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 753,86 (encontrado) 754,7(MH)+	
432	279	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-hidróxi-N-(2-metoxietil)acetamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): (mistura de rotâmeros), 8,69 (s, 1H), 8,53 - 8,48 (m, 2H), 8,34 e 8,31 (2s, 1H), 8,27 e 8,22 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 3H), 4,22 e 4,12 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 4H), 3,21 e 3,19 (2s, 3H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 0,67 - 0,60 (m, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 2H). LRMS(ESI): (calculado) 565,18 (encontrado) 566,5 (MH)+	

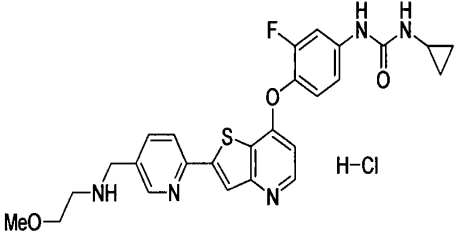
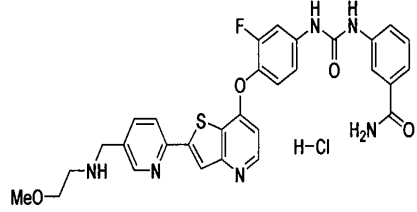
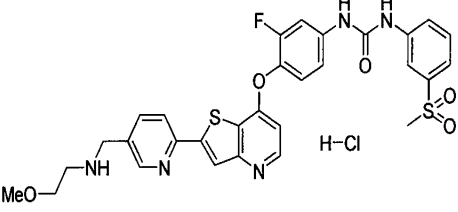
Combinações adicionais de acordo com a presente invenção incluem aqueles na Tabela 4.

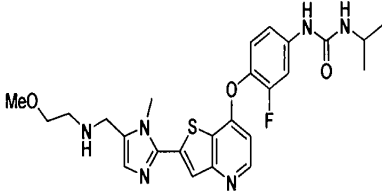
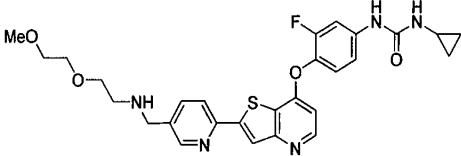
Tabela 4

Composto	Exemplo	Estrutura e Caracterização
433	280	 1-(4-(2-(4-5,8,11-trioxa-2-azadodecyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(dimetilfosforil)fenil)ureia ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 6H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 6H). LRMS(ESI): (calculado) 706,24 (encontrado) 354,3 (M+2/2)
434	281	 N-(4-(2-(4-5,8,11-trioxa-2-azadodecyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,42 (s, 1H); 10,02 (s, 1H); 8,50 (d, J = 5,5, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,91 (dd, J = 13,1, 2,2, 1H); 7,83 (d, J = 8,2, 2H); 7,65 - 7,62 (m, 2H); 7,53 - 7,44 (m, 4H); 7,18 - 7,13 (m, 2H); 6,60 (d, J = 5,5, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,52 - 3,44 (m, 8H); 3,42 - 3,39 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,65 (t, J = 5,7, 2H); 1,48 - 1,45 (m, 4H). LRMS(ESI): (calculado) 716,8 (encontrado) 717,6 (MH)+
435	282	 N-(4-(2-(4-(2-acetil-5,8,11-trioxa-2-azadodecyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,42 (s, 1H); 10,02 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 0,4H); 8,50 (d, J = 5,5, 0,6H); 8,06 (s, 0,4H); 8,04 (s, 0,6H); 7,94 - 7,82 (m, 3H); 7,66 - 7,62 (m, 2H); 7,54 - 7,44 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,2, 2H); 7,18 - 7,13 (m, 2H); 6,62 - 6,59 (m, 1H); 4,70 (s, 0,7H); 4,60 (s, 1,3H); 3,55 - 3,40 (m, 12H); 3,23 (s, 3H); 2,13 (s, 2,1H); 2,03 (s, 0,9H); 1,46 (s, 4H). LRMS(ESI): (calculado) 758,8 (encontrado) 391,2 (M+H+Na/2)+

Combinações adicionais de acordo com a presente invenção incluem aqueles na Tabela 5

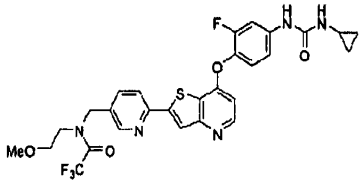
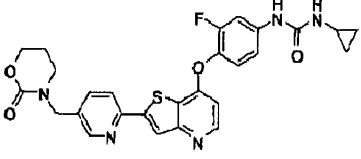
Tabela 5

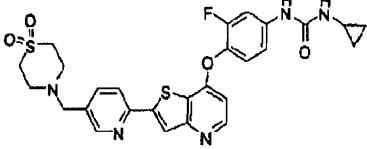
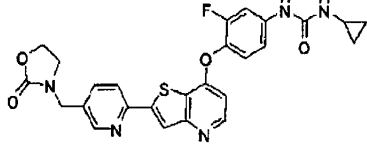
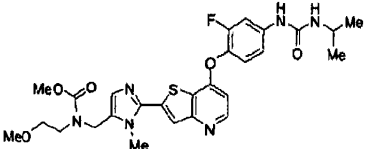
Composto	Exemplo	Estrutura e Caracterização
437	284	 cloridrato de 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (DMSO) δ (ppm) 1H: 9,55 (br, 2H), 9,38 (br, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 13,5, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,82 (br, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 2H).
439	286	 cloridrato de 3-(3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureido)benzamida (DMSO) δ (ppm) 1H: 9,75 (s, 1H), 9,39 (br, 3H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,94 (br, 2H), 7,81 (dd, J = 13,5, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 3,65 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 2H).
440	287	 cloridrato de 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)ureia (DMSO) δ (ppm) 1H: 9,73 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,30 (br, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 13,5, 2,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 2H).

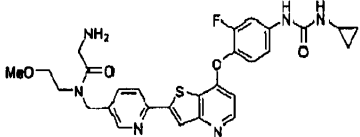
Composto	Exemplo	Estrutura e Caracterização
441	288	 1-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-isopropilureia (DMSO) δ (ppm) 1H: 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4, 13,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,41 (t, 5,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
442	289	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-(2-metoxietóxi)etilamino)metil)piridin-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia (DMSO) δ (ppm) 1H: 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 13,5, 2,1, 1H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,45 - 0,40 (m, 2H).

Combinações adicionais de acordo com a presente invenção incluem aqueles na Tabela 5a.

TABELA 5a

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
443	290	 N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-metoxietil)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): mistura de rotâmeros, 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 e 8,35 (2s, 1H), 8,30 e 8,28 (2d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 4,84 e 4,75 (2s, 2H), 3,71-3,50 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 2H). LRMS (ESI): (calculado) 603,16 (encontrado) 604,6 (MH) ⁺
444	291	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-5((2-oxo-1,3-oxzinan-3-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 1H: 8,65 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 8,03 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,26 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,08, 2H), 3,35 (t, d = 6,06, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,799 (m, 2H). LRMS (ESI): (calculado) 533,37 (encontrado) 534,659 (MH) ⁺

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
445	292	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-5(1',1'-dioxotiomorfolinometil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 8,61 (bs, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 13,7, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 6,61 (bd, J = 2,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 4H), ,59-2,52 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H). LRMS (ESI): (calculado) 567,65 (encontrado) 568,6 (MH) ⁺
446	293	 1-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-(2-5((2-oxooxazolidin-3-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)ureia	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 2 NH de uréia são perdidos, 8,56-8,53 (m, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 89 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,62 (d, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H). LRMS (ESI):(calculado) 519,55 (encontrado) 520,5 (MH) ⁺
447	294	 (2-(7-2-fluoro-4-(3-isopropilureído)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil(2-metoxietil)carbamato de metila	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 1H: 8,96 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,02 (s, br, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), LRMS (ESI): (calculado) 570,2 (encontrado) 571,6 (MH) ⁺

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
448	295	 2-amino-N-((6-(7-(4-(3-ciclopropilureído)-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)acetamida.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): mistura de rotâmetros 8,89 (s, 1H), 8,55-8,48 (m, 2H), 8,36 e 8,33 (2s, 1H), 8,28 e 8,23 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,66 e 4,62 (2s, 2H), 3,55-3,14 (m, 9H), 2,59-2,50 (m, 1H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H). LRMS (ESI): (calculado) 564,2 (encontrado) 565,6 (MH) ⁺

Composições farmacêuticas

Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto de acordo com a invenção e um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável. Composições da invenção podem ser formuladas por qualquer método bem conhecido na técnica e podem ser preparadas para administração por qualquer rotina, incluindo, sem limitação, parenteral, oral, sublingual, transdermal, tópico, intranasal, intra-traqueal, ou intra-retal. Em algumas modalidades, composições da invenção são administradas intravenosamente em uma rotina de hospital. Em algumas modalidades, administração pode ser pela rotina oral.

As características do veículo, excipiente ou diluente dependem da rotina de administração. Como empregado aqui, a expressão "farmacêuticamente aceitável" significa um material não tóxico que é compatível com um sistema biológico tal como uma célula, cultura de célula, tecido, ou organismo, e que não interfere com a efetividade da atividade biológica do(s) ingrediente(s) ativo(s). Desse modo, composições de acordo com a invenção podem conter, além do inibidor, diluente, cargas, sais, tampões, estabilizantes, solubilizantes, e outros materiais bem conhecidos na técnica. A preparação de formulações farmacêuticamente aceitáveis é descrita em, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edição, ed. A. Gennaro,

Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

O composto ativo é incluído no veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável em uma quantidade suficiente para liberar para um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz sem causar sérios efeitos tóxicos no paciente tratado. A faixa de dosagem eficaz de um derivado farmaceuticamente aceitável pode ser calculado baseado no peso do composto origem a ser liberado. Se o derivado exibe atividade em si mesmo, a dosagem eficaz pode ser estimada como acima empregando o peso do derivado, ou por outros meios conhecidos por aqueles versados na técnica.

10 Inibição da Sinalização do Receptor de VEGF

Em algumas modalidades, a invenção fornece um método de inibição da sinalização do receptor de VEGF em uma célula, compreendendo contactar uma célula na qual a inibição da sinalização do receptor de VEGF é desejada com um inibidor da sinalização do receptor de VEGF de acordo com a invenção. Pela razão dos compostos da invenção inibirem a sinalização do receptor de VEGF, eles são ferramentas de pesquisa úteis para estudo *in vitro* do papel da sinalização do receptor de VEGF em processos biológicos.

Em algumas modalidades, a inibição da sinalização do receptor de VEGF causa uma inibição da proliferação celular das células contactadas.

EXEMPLOS DE ENSAIOS

Inibição da Atividade de VEGF

O protocolo seguinte foi empregado para analisar os compostos da invenção.

Exemplo de Ensaio 1

Ensaio de Tirosina Quinase Receptora *In Vitro* (receptor KDR de VEGF)

Este teste mede a capacidade dos compostos de inibirem a atividade enzimática do receptor de VEGF humano recombinante.

Um cDNA de 1,6 kb que corresponde ao domínio catalítico de VEGFR2 (KDR) (aminoácidos 806 a 1356 de número de acesso AF035121

do Genbank) é clonado no sítio de Pst I do vetor pDEST20 Gateway (Invitrogen) para a produção de uma versão rotulada por GST daquela enzima. Esta construção é empregada para gerar baculovírus recombinante empregando-se o sistema Bac-to-Bac® de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen).

5 A proteína GST-VEGFR2806-1356 é expressa em células de Sf9 (Spodoptera frugiperda) em infecção com construção de baculovírus recombinante. Resumidamente, células de Sf9 cultivadas em suspensão e mantidas em meio sem soro (Sf900 II suplementado com gentamicina) a uma
10 densidade celular de cerca de 2×10^6 células/ml são infectadas com os vírus acima mencionados a uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1 durante 72 horas a 27°C com agitação a 120 rpm em um agitador giratório. As células infectadas são colhidas através de centrifugação a 398 g durante 15 minutos. Péletes de células são congeladas a -80°C até que purificação seja
15 executada.

Todas as etapas descritas em extração e purificação de células são executadas a 4°C. Péletes de células de Sf9 congeladas infectadas com o baculovírus recombinante GST-VEGFR2806-1356 são descongeladas e suavemente ressuspendas em Tampão A (PBS pH 7,3 suplementada com
20 pepstatina a 1 µg/ml, Aprotinina e leupeptina a 2 µg/ml, PMSF a 50 µg/ml, TLCK a 50 µg/ml e E64 a 10 µM e DTT a 0,5 mM) empregando-se 3 ml de tampão por grama de células. A suspensão é Dounce homogeneizado e Triton X-100 a 1% é adicionado ao homogeneizado após o que ele é centrifugado a 22500 g, 30 minutos, 4°C. O sobrenadante (extrato celular) é empregado como material de partida para a purificação de GST-VEGFR2806-
25 1356.

O sobrenadante é carregado em uma coluna de GST-agarose (Sigma) equilibrada com PBS pH 7,3. Em seguida a uma lavagem de quatro volumes de coluna (CV) com PBS pH 7,3 + Triton X-100 a 1% e lavagem de
30 4 CV com tampão B (Tris a 50 mM pH 8,0, glicerol a 20% e NaCl a 100 mM), as proteínas ligadas são eluídas em etapas com 5 CV de tampão B suplementado com DTT a 5 mM e glutatona a 15 mM. Frações enriquecidas com

GST-VEGFR2806-1356 desta etapa de cromatografia são agrupadas com base em traço de U.V., isto é, frações com elevada O.D.280. As concentrações finais de preparações de proteína GST-VEGFR2806-1356 são aproximadamente 0,7 mg/ml com pureza que se aproxima de 70%. Matérias-primas de proteína GST-VEGFR2806-1356 purificadas são aliquotadas e congeladas a -80°C antes do emprego em ensaio enzimático.

A inibição de VEGFR/KDR é medida em um ensaio de DELFIA® (Perkin Elmer). O substrato poli(Glu4,Tyr) é imobilizado em placas pretas de 96 poços de poliestireno de ligação elevada. As placas revestidas são lavadas e armazenadas a 4°C. Durante o ensaio, a enzima é pré-incubada com inibidor e Mg-ATP em gelo em placas de polipropileno de 96 poços, durante 4 minutos, e em seguida transferida para as placas revestidas. A subsequente reação de quinase ocorre a 30°C durante 10 a 30 minutos. As concentrações de ATP no ensaio são 0,6 uM para VEGFR/KDR (2X o Km). A concentração de enzima é 5 nM. Após a incubação, as reações de quinase são extinguidas com EDTA e as placas são lavadas. O produto fosforilado é detectado através de incubação com MoAb antifosfotirosina rotulado por Europium. Após a lavagem das placas, MoAb ligado é detectado através de fluorescência resolvida com o tempo em uma leitora Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Os compostos são avaliados em uma faixa de concentrações e os IC₅₀'s (concentração de compostos que produzem 50% de inibição da atividade enzimática) são determinados. Os resultados são apresentados na Tabela 6. Na tabela, "a" indica atividade inibidora a uma concentração de menos de 250 nanomolares; "b" indica atividade inibidora a uma concentração ≥ 250 mas < 500 nanomolares, "c" indica atividade inibidora a ≥ 500 mas < 1000 nanomolares; e "d" indica atividade inibidora ≥ 1000 nanomolares.

Exemplo de Ensaio 2

Fosforilação de Erk dependente de VEGF

Células e fator de crescimento: células HUVEC foram adquiridas de Cambrex Bio Science Walkersville, Inc e cultivadas de acordo com as instruções do fornecedor. A sequência de codificação de tamanho natural de VEGF₁₆₅ foi clonada empregando-se a Tecnologia de Clonagem Gateway

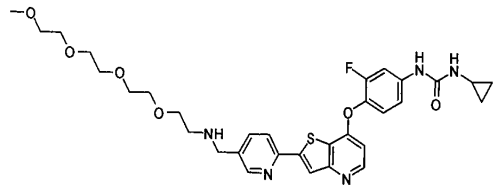
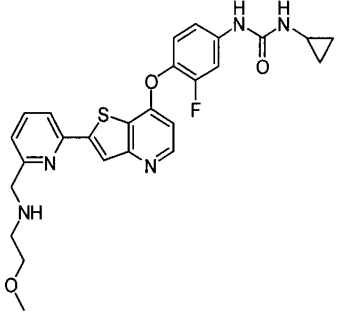
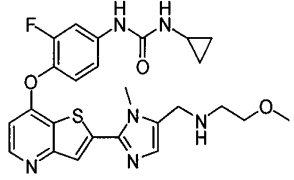
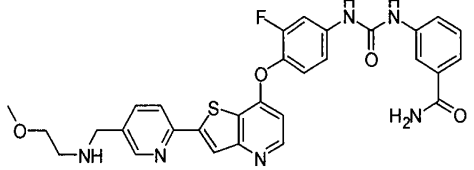
(Invitrogen) para células de Sf9 de expressão de baculovírus. VEGF₁₆₅ foi purificado a partir de meios condicionados empregando-se uma eluição gradiente de NaCl de uma coluna de heparina HiTrap (GE Healthcare Life Sciences) seguida por uma eluição gradiente de imidazol de uma coluna de quelação HiTrap (GE Healthcare Life Sciences), em seguida armazenado em tampão em PBS suplementado com BSA a 0,1% e esterilizado por filtração.

Ensaio celular: as células foram semeadas a 8000 células/poço de uma placa de 96 poços e cultivadas durante 48 horas. As células foram em seguida cultivadas durante a noite em meio sem soro e fator de crescimento e expostas durante 1,5 hora à diluições de compostos. Em seguida a uma incubação de 15 minutos em meio, células de VEGF₁₆₅ (150 ng/ml) foram lisadas em tampão de lise gelado (HEPES a 50 mM, pH 7,4, NaCl a 150 mM, MgCl₂ a 1,5 mM, Triton X-100 a 1%, glicerol a 10%) contendo cloridrato de fluoreto de 4-(2-aminoetil)benzenossulfonila a 1 mM, ortovanadato de sódio a 200 µM, fluoreto de sódio a 1 mM, leupeptina a 10 µg/mL, aprotinina a 10 µg/mL, pepstatina a 1 µg/mL e cloridrato de cetona de clorometila de Na-p-tosil-L-lisina a 50 µg/mL e processadas como manchas do Oeste para detectar anti-fosfo ERK1/2 (T202/Y204)(Cell Signaling Technologies).

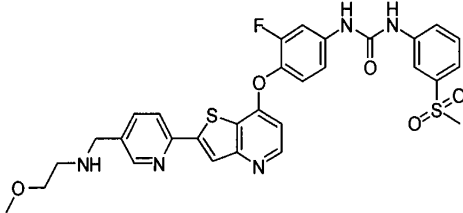
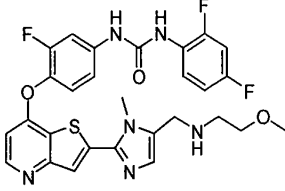
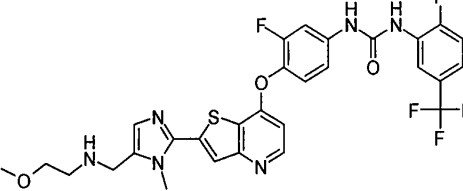
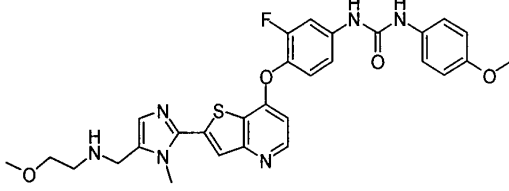
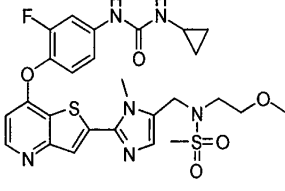
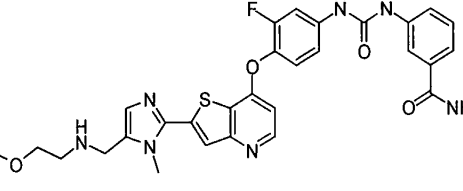
Análise de mancha do Oeste: amostras de lisados de poços de tratamento isoladas foram separadas em géis de SDS-PAGE a 5-20% e o imunomanchamento foi executado empregando-se membranas de difluoreto de polivinilideno Immobilon (Amersham) de acordo com as instruções do fabricante. As manchas foram lavadas em detergente de solução salina tamponada por Tris com Tween 20 a 0,1% (TBST) e sondadas quanto a anticorpos contra fosfo-Thr202/Tyr204-ERK (Cell signaling technologies). A detecção de quimioluminescência (Amersham, ECL plus) foi executada de acordo com as instruções do fabricante empregando-se um densitômetro Storm (GE Healthcare; 800 PMT, resolução de 100 nM) para análise de imageamento e densitometria. Valores sobre a faixa de diluição foram empregados para preparar curvas de IC₅₀ empregando-se um modelo de ajustamento de 4 parâ-

metros. Estas curvas foram calculadas empregando-se o *software* GraFit 5.0. Os resultados são apresentados na Tabela 6. Na tabela, "a" indica atividade inibidora a uma concentração de menos de 250 nanomolares; "b" indica atividade inibidora a uma concentração ≥ 250 mas < 500 nanomolares; 5 "c" indica atividade inibidora a ≥ 500 mas < 1000 nanomolares; e "d" indica atividade inibidora ≥ 1000 nanomolares.

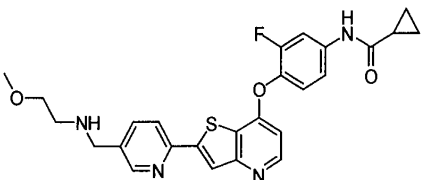
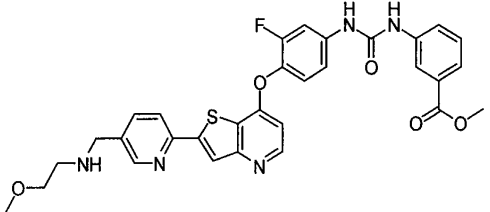
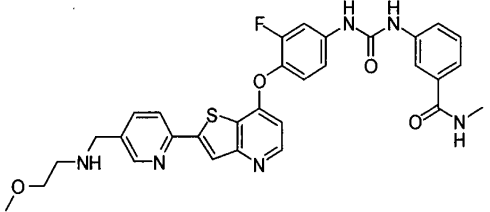
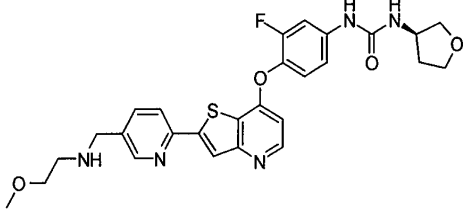
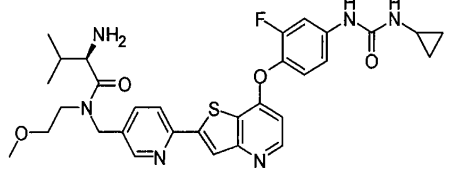
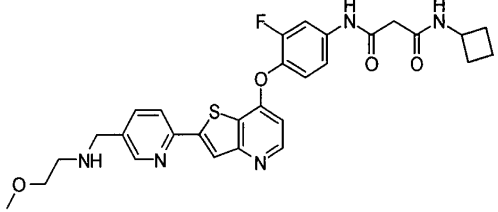
Tabela 6

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

141/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

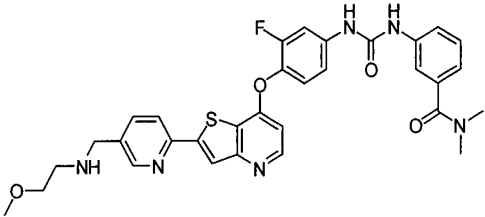
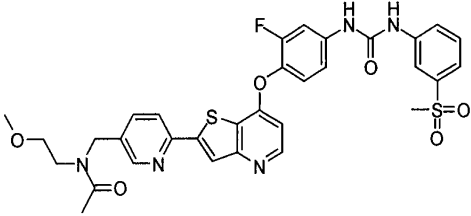
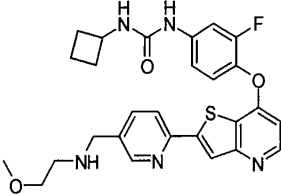
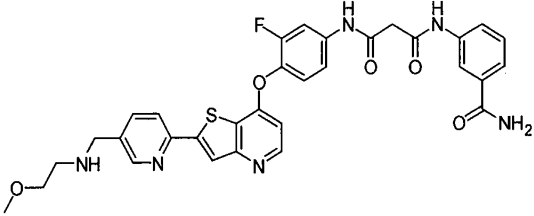
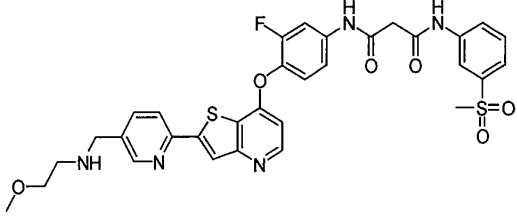
142/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	b	
	a	
	a	
	d	a
	a	a
	b	a

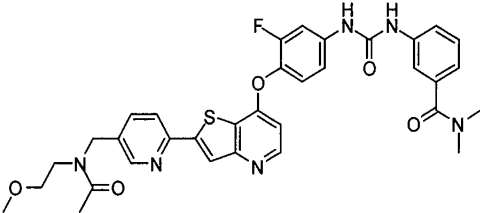
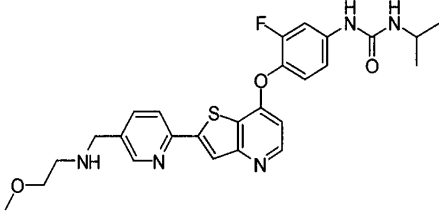
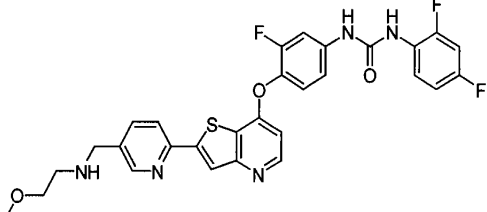
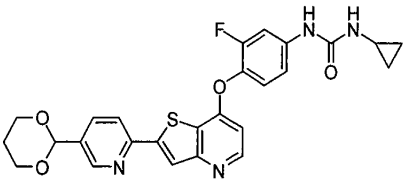
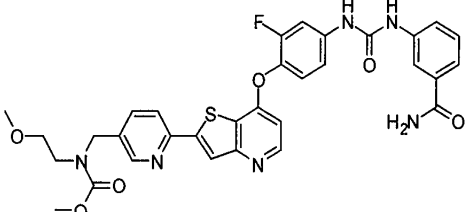
143/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	d	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

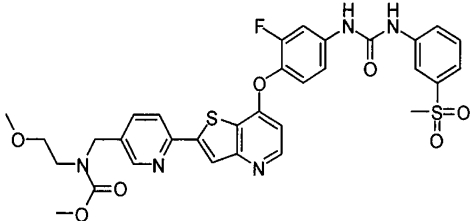
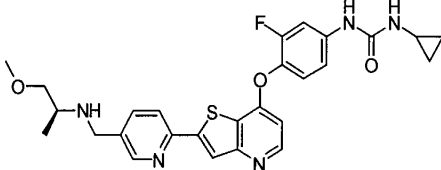
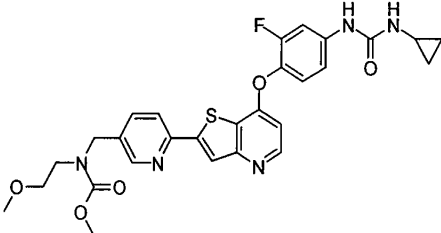
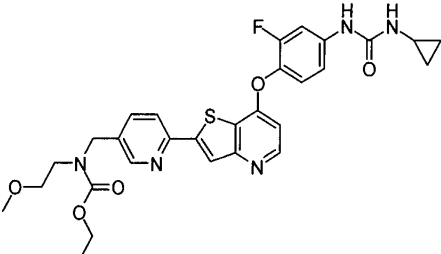
144/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	a	a
	a	a
	a	a
	b	a
	a	a

145/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	a	a
	c	a
	a	a
	a	a
	a	a

146/149

Composto	VEGFR2 IC ₅₀ (mM)	Fosforilação de Erk de- pendente de VEGF IC ₅₀ (mM)
	a	a
	a	a
	a	
	a	a

Exemplo de Ensaio 3Modelo de Doença de Tumor Sólido *In vivo*

Este teste mede a capacidade de compostos para a inibição de desenvolvimento de tumor sólido.

- 5 Xenoenxertos de tumor são estabelecidos no flanco de camundongos CD1 atímicos fêmeas (Charles River Inc.), através de injeção subcutânea de células de 1X106 U87, A431 ou SKLMS/ camundongo. Uma vez estabelecidos, os tumores são em seguida inoculados em série s.c. em hos-

pedeiros camundongos nus. Fragmentos de tumor destes animais hospedeiros são empregados em subseqüentes experimentos de avaliação de compostos. Para experimentos de avaliação de compostos, camundongos nus femininos pesando aproximadamente 20 g são implantados s.c. através de implante cirúrgico com fragmentos de tumor de ~30 mg de tumores doadores. Quando os tumores têm aproximadamente 100 mm³ de tamanho (~ 7 a 10 dias em seguida ao implante), os animais são randomizados e separados em grupos de tratamento e controle. Cada grupo contém 6 a 8 camundongos transportando tumor, cada um dos quais é etiquetado na orelha e acompanhado individualmente ao longo do experimento.

Os camundongos são pesados e medições de tumor são feitas por calibradores três vezes por semana, iniciando no dia 1. Estas medições de tumor são convertidas para volume de tumor pela fórmula $(L+W/4)^3 4/3\pi$ bem conhecida. O experimento está concluído quando os tumores de controle atingem um tamanho de aproximadamente 1500 mm³. Neste modelo, a mudança em volume de tumor médio para um grupo tratado com composto / a mudança em volume de tumor médio do grupo de controle (não tratado ou tratado com veículo) x 100 ($\Delta T / \Delta C$) é subtraída de 100 para fornecer a inibição do crescimento do tumor em porcentagem (% TGI) para cada composto de teste. Além dos volumes de tumor, o peso corporal dos animais é monitorado duas vezes por semana durante até 3 semanas.

Exemplo de Ensaio 4

Modelo de neovascularização coroide (CNV) *in vivo*

Este teste mede a capacidade de compostos para a inibição de progressão de CNV. CNV é a causa principal de perda de visão severa em pacientes que sofrem de degeneração macular relacionada com a idade (AMD).

Ratos marrons da Noruega machos (Japan Clea Co., Ltd.) foram empregados nestes estudos.

Os ratos foram anestesiados através de injeção intraperitoneal de pentobarbital, e a pupila direita foi dilatada com tropicamida a 0,5% e cloridrato de fenilefrina a 0,5%. O olho direito recebeu 6 queimaduras a laser

entre os vasos retinianos empregando-se um sistema de liberação de lâmpada de fenda de Fotocoagulador a Laser Verde (Nidex Inc., Japão), e lente corrediça de microscópio com Healon® (AMO Inc) empregada como uma lente de contato. A potência do laser foi 100 ou 200 mW durante 0,1 segundo e diâmetro da mancha foi 100 µm. No momento da queimadura a laser, a produção de bolhas foi observada, que é uma indicação de ruptura da membrana de Bruch que é importante para a geração de CNV.

Os ratos foram divididos nos grupos com base em seu peso corporal empregando-se o *software* SAS (SAS institute Japan, R8.1) depois da irradiação a laser (Dia 0). Depois que os animais foram anestesiados, e a pupila direita dilatada (como acima mencionado), o olho direito do animal recebeu o composto ou veículo por meio de uma injeção (10 µL/olho) em doses de 30 nmol/olho no Dia 3. Os compostos foram dissolvidos ou suspensos em CBS, PBS, ou outros veículos adequados antes da injeção.

No Dia 10, os animais foram anestesiados com éter, e isotiocianato de fluoresceína (FITC)-dextrana de alto peso molecular (SIGMA, 2×10^6 MW) foi injetado através de uma veia da cauda (20 mg/rato). Cerca de 30 minutos após a injeção de FITC-dextrana, os animais foram eutanizados por éter ou dióxido de carbono, e os olhos foram removidos e fixados com solução de tamponamento neutra de formalina a 10%. Depois de mais de 1 hora da fixação, montagens planas de RPE-córóide-esclera foram obtidas por remoção da córnea, cristalino e retina dos globos oculares. As montagens planas foram montadas em glicerol a 50% em uma lâmina de microscópio, e a porção queimada por laser foi fotografada empregando-se um microscópio de fluorescência (Nikon Corporation, filtro de estimulação: 465 a 495 nm, filtro de absorção: 515 a 555 nm). A área de CNV foi obtida por medição da área de hiperfluorescência observada na fotografia empregando imagem de Scion.

A área de CNV média de 6 queimaduras foi empregada como um valor individual de área de CNV, e a área de CNV média do grupo tratado com composto foi comparada com a do grupo tratado com veículo. Os resultados com alguns compostos da presente invenção são apresentados

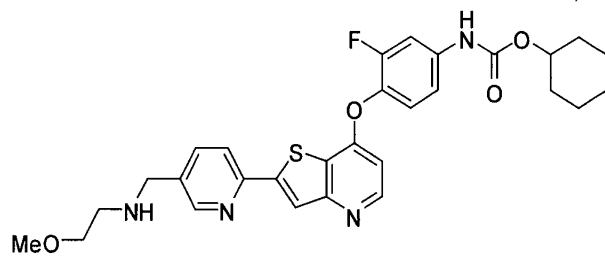
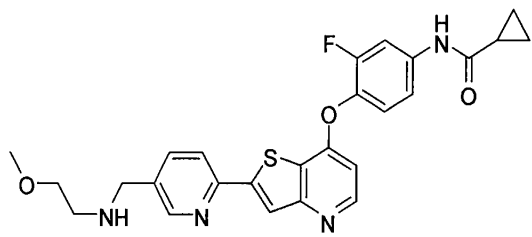
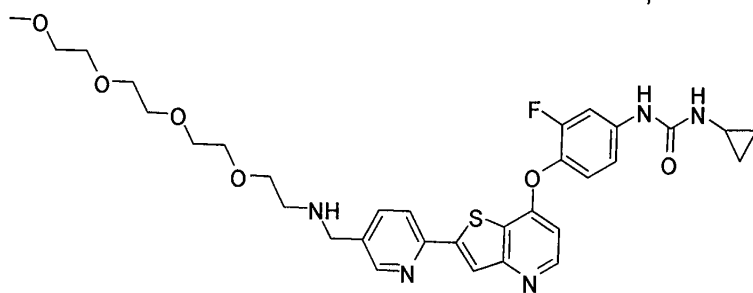
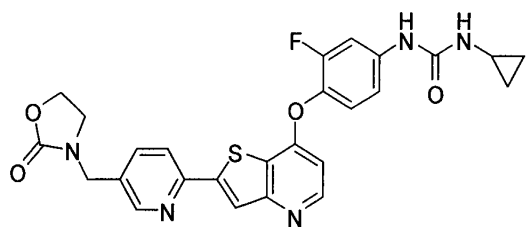
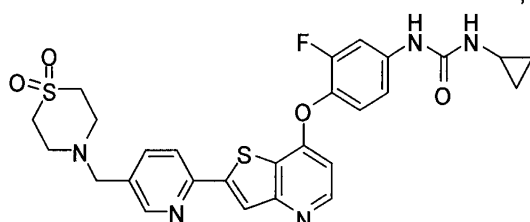
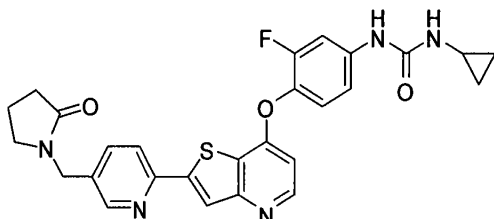
na Tabela 7 e são indicados como % de inibição da progressão de CNV ("A" indica maior que ou igual a 60% de inibição, e "B" indica $\geq 40\%$ a $< 60\%$ de inibição).

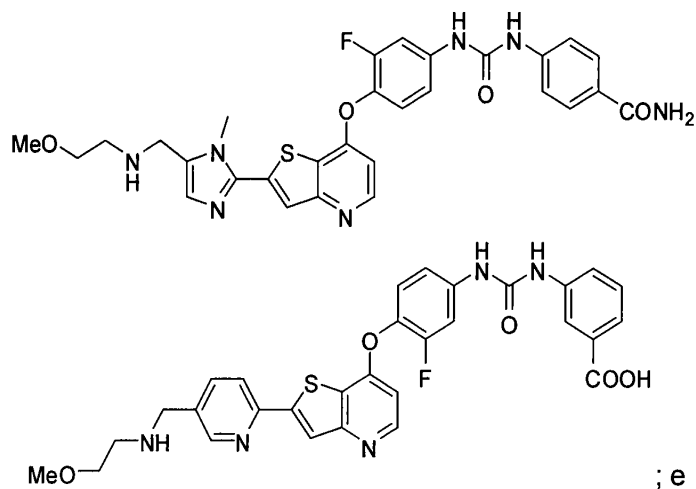
Tabela 7

Composto Nº (EX. Nº)	Inibição de progressão de CNV
315(202)	A
323(203)	A
324(204)	B
331(205)	B
333(207)	A
335(209)	B
341(212)	A
348(215)	B
349(215)	A
351(216)	B
387(235)	B
390(238)	B
392(240)	B
397(245)	B
403(251)	A
413(261)	A
414(262)	B
419(267)	B
434(282)	A

REIVINDICAÇÕES

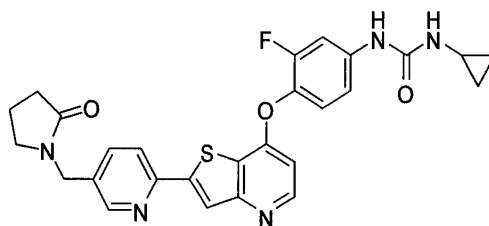
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em:



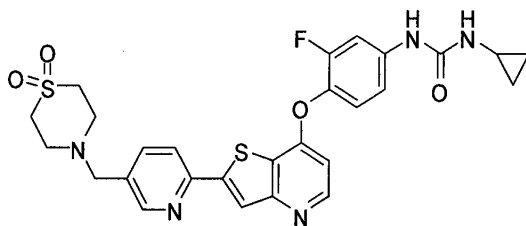


hidratos, solvatos, sais farmacologicamente aceitáveis, profármacos e complexos dos mesmos, e misturas racêmicas e escalêmicas, diastereômeros e enantiômeros dos mesmos.

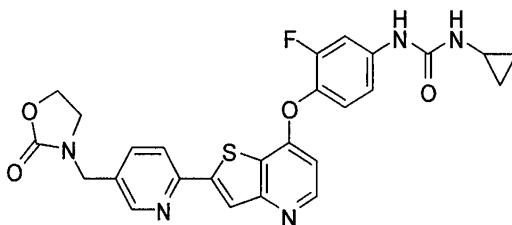
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



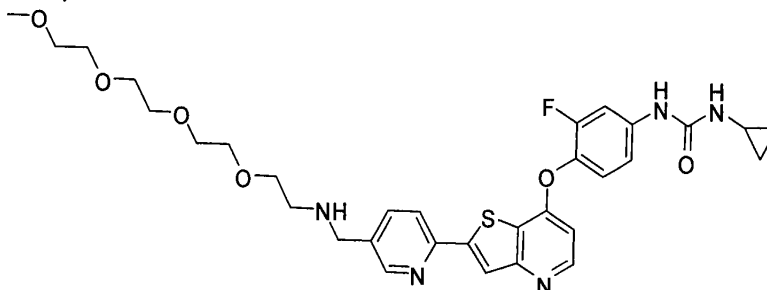
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



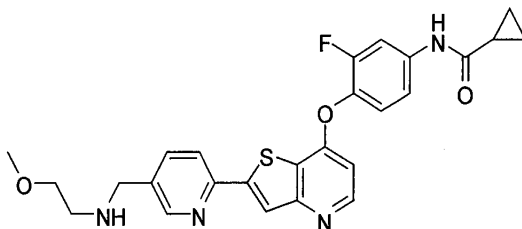
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



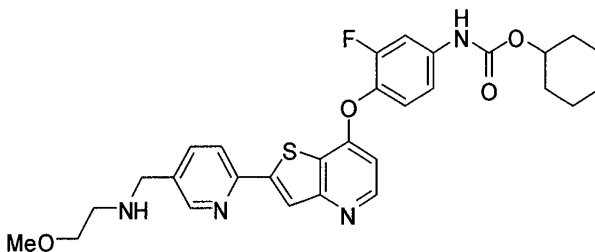
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



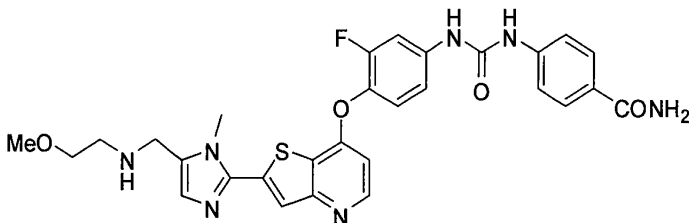
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
5 lo fato de que é:



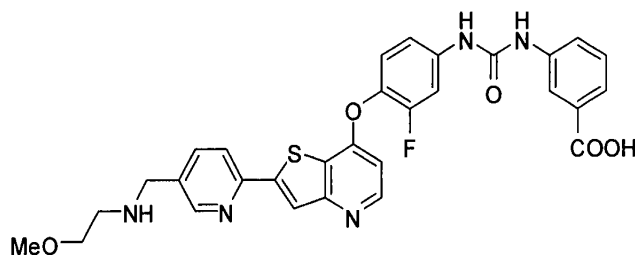
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



10 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
lo fato de que é:



9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso como ingrediente ativo em uma composição útil para o tratamento de uma doença, condição ou distúrbio oftálmico.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença, condição ou distúrbio oftálmico.

12. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição para tratar uma doença, condição ou distúrbio oftálmico.

14. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente descrita no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DA ATIVIDADE DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE E SEU USO, BEM COMO COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS"**.

- 5 A presente invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína tirosina quinase. Em particular a invenção refere-se aos compostos que inibem a atividade de proteína tirosina quinase de receptores de fator de crescimento, resultando na inibição da sinalização do receptor, por exemplo, a inibição da sinalização do receptor de VEGF. A invenção
- 10 também fornece compostos e composições para uso no tratamento de doenças e condições proliferativas celulares e doenças, distúrbios e condições oftalmológicos.