



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610322-7 B1



(22) Data do Depósito: 19/05/2006

(45) Data de Concessão: 01/12/2020

(54) Título: INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO DE RECEPTOR DE VEGF E DE RECEPTOR DE HGF E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 495/04; A61K 31/4365; A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/496; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2005 US 60/683,036; 22/03/2006 US 60/785,054; 29/12/2005 US 60/754,902.

(73) Titular(es): METHYLGENE INC..

(72) Inventor(es): NANCY ZHOU; AMAL WAHHAB; NAOMY BERNSTEIN; STEPHEN WILLIAM CLARIDGE; FRANCK RAEPPPEL; ROBERT DEZIEL; MICHAEL MANNION; OSCAR MARIO SAAVEDRA; LIJIE ZHAN; FREDERIC GAUDETTE; LJUBOMIR ISAKOVIC; MARIE-CLAUDE GRANGER; ARKADII VAISBURG; STEPHANE RAEPPPEL.

(86) Pedido PCT: PCT IB2006004306 de 19/05/2006

(87) Publicação PCT: WO 2008/041053 de 10/04/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/11/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO DE RECEPTOR DE VEGF E RECEPTOR DE HGF. A presente invenção refere-se à inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF. A invenção fornece compostos e métodos para inibição da sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF. A invenção também fornece composições e métodos para tratar doenças e condições proliferativas celulares.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO DE RECEPTOR DE VEGF E DE
RECEPTOR DE HGF E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".**

ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO

Campo da presente invenção

[001] A presente invenção refere-se à inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos e métodos para a inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF.

Sumário da Técnica Relacionada

[002] Angiogênese é um componente importante de certos processos fisiológicos normais tais como embriogênese e cicatrização de ferimento, porém angiogênese aberrante contribui para alguns distúrbios patológicos e em particular para crescimento de tumor, ^{1,2} VEGF-A (fator de crescimento endotelial vascular A) é um fator-chave que promove neovascularização (angiogênese) de tumores, ³⁻⁷ VEGF induz migração e proliferação celular endotelial por sinalização através de dois receptores de afinidade elevada, o receptor de tirosina cinase similar à fms, Flt-1, e o receptor contendo o domínio de inserção de cinase, KDR,^{8,9,10}. Estas respostas de sinalização são crucialmente dependentes da ativação e dimerização de receptor da atividade de tirosina cinase de receptor intrínseco (RTK). A ligação de VEGF como um homodímero ligado à dissulfeto estimula a ativação e dimerização de receptor do domínio¹¹ RTK. A atividade de cinase autofosforila resíduos de tirosina de receptor citoplásmico, que então servem como sítios de ligação para moléculas envolvidas na propagação de uma cascata de sinalização. Embora múltiplas trilhas devam provavelmente ser elucidadas para ambos os receptores, a sinalização de KDR é mais extensivamente estudada, com uma resposta mitogênica sugerida envolver cinases¹² de proteína ativada por mitógeno

ERK-1 e ERK-2.

[003] Rompimento de sinalização de receptor de VEGF é um alvo terapêutico altamente atrativo em câncer, como angiogênese é um pré-requisito para todo crescimento de tumor sólido, e que o endotélio maduro permanece relativamente quiescente (com a exceção do sistema reprodutor feminino e cicatrização de ferimento). Vários métodos experimentais para inibir sinalização de VEGF foram examinados, incluindo uso de anticorpos ^{13,14,15} de neutralização, antagonistas ¹⁶ de receptor, receptores ¹⁷ solúveis, construções ¹⁸ antissenso e estratégias ¹⁹ negativas dominantes.

[004] Apesar da atratividade da terapia antiangiogênica por inibição de VEGF somente, várias questões podem limitar este método. Níveis de expressão de VEGF podem por si próprios ser elevados por numerosos estímulos variados e talvez mais importante, o estado hipóxico de tumores resultante da inibição de VEGFr, pode levar à indução de fatores que por si próprios promovem metástase e invasão de tumor desse modo, potencialmente solapar o impacto de inibidores de VEGF como produtos terapêuticos ²⁰ de câncer.

[005] O receptor de HGF (fator de crescimento de hepatócito) e de HGF, c-met, estão envolvidos com a capacidade de células de tumor solaparem a atividade de inibição ²⁰ de VEGF. HGF derivado de células de tumor circunjacentes a fibroblastos estromais ou expresso do tumor propriamente dito foi sugerido desempenhar um papel crucial em metástase, invasão e angiogênese de tumor ^{21,22}. Por exemplo, crescimento invasivo de certas células de câncer é drasticamente realçado por interações estromais de tumor envolvendo a trilha ^{23,24,25} de HGF/c-Met (receptor de HGF). HGF, que foi originalmente identificado como um potente mitógeno para hepatócitos ^{26,27} é primariamente secretado de células estromais, e o HGF secretado pode promover a motilidade e invasão de várias células de câncer que

expressam c-Met de uma maneira parácrina ^{28,29,30}. Ligação de HGF a c-Met leva à ativação e fosforilação de receptor de trilha de sinalização de proteína cinase ativada por Ras/mitógeno (MAPK), desse modo realçando comportamentos malignos de células de câncer ^{30,31}. Além disso, a estimulação da trilha de HGF/c-met propriamente dita pode levar à indução da expressão de VEGF, por si só contribuindo diretamente para a atividade angiogênica ³².

[006] Desse modo, métodos ou estratégias antiangiogênicas antitumor que têm como alvo tanto a sinalização de VEGF/VEGFr quanto a sinalização de HGF/c-met podem envolver a capacidade de células de tumor superarem a inibição de VEGF somente e podem representar produtos terapêuticos de câncer melhorados.

[007] Aqui descrevemos pequenas moléculas que são potentes inibidores tanto de KDR de receptor de VEGF quanto de c-met de receptor de HGF.

BREVE SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

[008] A presente invenção fornece novos compostos e métodos para tratamento de doenças proliferativas celulares. Os compostos da presente invenção são inibidores de função dual, capazes de inibir tanto a sinalização de receptor de VEGF quanto de HGF. Consequentemente, a presente invenção fornece novos inibidores de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, incluindo o KDR de receptor de VEGF e o c-met de receptor de HGF.

[009] Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula A que são úteis como inibidores de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF e, portanto, são ferramentas de pesquisa úteis para o estudo do papel de VEGF e HGF tanto em estados normais quanto em estados de doença.

[0010] Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula B que são úteis como inibidores de sinalização

de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF e, portanto, são ferramentas de pesquisa úteis para o estudo do papel de VEGF e HGF tanto em estados normais quanto em estados de doença.

[0011] Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece composições compreendendo um composto que é um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo, excipiente, ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0012] O quarto aspecto da presente invenção fornece um método de inibir a sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, o método compreendendo contatar o receptor com um composto de acordo com a presente invenção, ou com uma composição de acordo com a presente invenção. Inibição da atividade de VEGF e HGF pode ser em uma célula ou um organismo multicelular. Se em um organismo multicelular, o método de acordo com este aspecto da presente invenção compreender administrar ao organismo um composto de acordo com a presente invenção, ou uma composição de acordo com a presente invenção. Preferivelmente o organismo é um mamífero, mais preferivelmente um ser humano.

[0013] Os anteriores simplesmente resumiriam certos aspectos da presente invenção e não se pretende que sejam limitantes por natureza. Estes aspectos et al. aspectos e modalidades são descritos mais completamente abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0014] A presente invenção fornece compostos e métodos para inibição dos KDR de receptor de VEGF e c-met de receptor de HGF. A presente invenção também fornece composições e métodos para tratamento de condições e doenças proliferativas celulares. A patente e literatura científica referidas aqui estabelecem o conhecimento que é disponibilizado por aqueles com experiência na técnica. As patentes,

pedidos, e referências publicadas que são citadas aqui são por meio deste incorporadas por referência à mesma extensão como se cada fosse específica e individualmente indicada ser incorporada por referência. No caso de incongruências, a presente descrição prevalecerá.

[0015] Para propósitos da presente invenção, as seguintes definições serão empregadas (a menos que expressamente estabelecido de outra maneira):

[0016] os termos "inibidor de sinalização de receptor de VEGF" e "inibidor de sinalização de receptor de HGF" são usados para identificar um composto tendo a estrutura como definida aqui, que é capaz de interagir com um receptor de HGF e um receptor de VEGF e inibir a atividade de HGF e VEGF. Em algumas modalidades preferidas, tal redução da atividade é pelo menos cerca de 50%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 75%, e ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 90%.

[0017] Para simplicidade, porções químicas são definidas e referidas do princípio ao fim primariamente como porções químicas univalentes (por exemplo, alquila, arila, etc.). No entanto, tais termos são também empregados para transmitir porções multivalentes correspondentes sob as circunstâncias estruturais apropriadas claras para aqueles versados na técnica. Por exemplo, ao mesmo tempo que uma porção de "alquila" geralmente refere-se 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 a alquila ser 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 relatada como sendo "arila," aqueles versados na técnica entenderão que o termo "arila" refere-se à porção divalente

correspondente, arileno). Todos os átomos são entendidos ter 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 exemplos, quando a é 0 a porção é B- e quando a é 1 a porção é A-B-. Da mesma forma, várias porções descritas aqui existem em formas tautoméricas múltiplas, todas das quais pretende-se que sejam abrangidas por qualquer estrutura tautomérica dada.

[0018] O termo "hidrocarbila" como empregado aqui refere-se a uma alquila, alquenila, ou alquinila linear, ramificada, ou cíclica, cada como definido aqui. Uma " C_0 " hidrocarbila é usada para referir-se a uma ligação covalente. Desse modo, " C_0 - C_3 -hidrocarbila" inclui uma ligação covalente, metila, etila, etenila, etinila, propila, propenila, propinila e ciclopropila.

[0019] O termo "alquila" como empregado aqui refere-se a grupos alifáticos de cadeia linear e ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1-8 átomos de carbono, e mais preferivelmente 1-6 átomos de carbono, que são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes. Grupos alquila preferidos incluem, sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila e hexila. Uma " C_0 " alquila (como em " C_0 - C_3 -alquila") é uma ligação covalente (similar à " C_0 " hidrocarbila).

[0020] O termo "alquenila" como empregado aqui significa um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada insaturado com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, tendo de 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2-8 átomos de carbono, e mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono, que são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes. Grupos alquenila

preferidos incluem, sem limitação, etenila, propenila, butenila, pentenila e hexenila.

[0021] O termo "alquinila" como empregado aqui significa um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada insaturado com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, tendo de 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2-8 átomos de carbono, e mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono, que são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes. Grupos alquinila preferidos incluem, sem limitação, etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila.

[0022] Um grupo "alquileno," "alquenileno," ou "alquinileno" é um grupo alquila, alquenila, ou alquinila, como definido aqui acima, que está posicionado entre e serve para unir dois outros grupos químicos. Grupos alquileno preferidos incluem, sem limitação, metileno, etileno, propileno e butileno. Grupos alquenileno preferidos incluem, sem limitação, etenileno, propenileno e butenileno. Grupos alquinileno preferidos incluem, sem limitação, etinileno, propinileno e butinileno.

[0023] O termo "carbociclo" como empregado aqui é pretendido significar uma porção de cicloalquila ou arila opcionalmente substituída. O termo "carbociclo" também inclui uma porção de cicloalquenila tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

[0024] O termo "cicloalquila" como empregado aqui inclui grupos hidrocarboneto cíclicos saturados e parcialmente insaturados tendo 3 a 12 carbonos, preferivelmente 3 a 8 carbonos, e mais preferivelmente 3 a 6 carbonos, em que o grupo cicloalquila adicionalmente é opcionalmente substituído. Grupos cicloalquila preferidos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, cicloexenila, ciclo-heptila, e ciclo-octila.

[0025] O termo "heteroalquila" como empregado aqui refere-se a um grupo alquila, como definido aqui acima, em que um ou mais

átomos de carbono na cadeia são substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, N-alquila, SO, SO₂, SO₂NH, ou NHSO₂.

[0026] Um grupo "arila" é uma porção C₆-C₁₄ aromática compreendendo um a três anéis aromáticos, que são opcionalmente substituídos. Preferivelmente, o grupo arila é um grupo C₆-C₁₀ arila. Grupos arila preferidos incluem, sem limitação, fenila, naftila, antracenila, e fluorenila. Um grupo "aralquila" ou "arilalquila" compreende um grupo arila covalentemente ligado a um grupo alquila, o qual pode independentemente ser opcionalmente substituído ou não-substituído. Preferivelmente, o grupo aralquila é (C₁-C₆)alqu(C₆-C₁₀)arila, incluindo, sem limitação, benzila, fenetila, e naftilmetila. Uma "arilalquila inferior" refere-se a uma arilalquila onde a porção de "alquila" do grupo tem um a seis carbonos

[0027] Um grupo "heterociclila" ou "heterocíclico" é uma estrutura de anel tendo de cerca de 3 a cerca de 12 átomos, em que um ou mais átomos são selecionados do grupo consistindo em N, O, S, SO e SO₂. O grupo heterocíclico é opcionalmente substituído sobre o carbono em uma ou mais posições. O grupo heterocíclico é também independente e opcionalmente substituído sobre o nitrogênio com alquila, arila, aralquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, arilcarbonila, arilsulfonila, alcóxicarbonila ou aralcóxicarbonila. Grupos heterocíclicos preferidos incluem, sem limitação, epóxi, aziridinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, oxazolidinila, oxazolidinonila e morfolino. Em certas modalidades preferidas, o grupo heterocíclico é fundido a um grupo arila, heteroarila ou cicloalquila. Exemplos de tais heterociclos fundidos incluem, sem limitação, tetra-hidroquinolina e di-hidrobenzofurano. Especificamente excluídos do escopo deste termo são compostos onde um átomo de O ou S anular é adjacente a outro átomo de O ou S.

[0028] Como empregado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a grupos tendo 5 a 14 átomos de anel, preferivelmente 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel; tendo 6, 10, ou 14 π -elétrons compartilhados em uma disposição cíclica; e tendo, além dos átomos de carbono, de um a três heteroátomos por anel selecionados do grupo consistindo em N, O, e S. O termo "heteroarila" é também pretendido abranger grupos monocíclicos e bicíclicos. Por exemplo, um grupo heteroarila pode ser pirimidinila, piridinila, benzimidazolila, tienila, benzotiazolila, benzofuranila e indolinila. Um grupo "heteroaralquila" ou "heteroarilalquila" compreende um grupo heteroarila covalentemente ligado a um grupo alquila, o qual é independente e opcionalmente substituído ou não-substituído. Grupos heteroaralquila preferidos compreendem um grupo C₁-C₆ alquila e um grupo heteroarila tendo 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel. Especificamente excluídos do escopo deste termo são compostos tendo átomos de O e/ou S anulares adjacentes. Exemplos de grupos heteroaralquila preferidos incluem piridilmetila, piridiletila, pirrolilmetila, pirroliletila, imidazolilmetila, imidazoliletila, tiazolilmetila e tiazoliletila. Especificamente excluídos do escopo deste termo são compostos tendo átomos de O e/ou S anulares adjacentes.

[0029] Para simplicidade, a referência a uma "C_n-C_m" heterociclila ou heteroarila significa uma heterociclila ou heteroarila tendo de "n" a "m" átomos anulares, onde "n" e "m" são números inteiros. Desse modo, por exemplo, uma C₅-C₆-heterociclila é um anel de 5 ou 6 membros tendo pelo menos um heteroátomo, e inclui pirrolidinila (C₅) e piperidinila (C₆); C₆-heteroarila inclui, por exemplo, piridila e pirimidila.

[0030] Um grupo "arileno," "heteroarileno," ou "heterociclileno" é um grupo arila, heteroarila, ou heterociclila, como definido aqui acima, que está posicionado entre e serve para unir dois outros grupos químicos.

[0031] O termo "azolila" como empregado aqui é pretendido

significar um grupo heterocíclico saturado ou insaturado de cinco membros contendo dois ou mais heteroátomos, como átomos de anel, selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre e oxigênio, em que pelo menos um dos heteroátomos é um átomo de nitrogênio. Um grupo azolila como empregado na presente invenção pode ser opcionalmente substituído. Grupos azolila preferidos incluem, porém não são 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 substituídos.

[0032] Um grupo heteroalícíclico refere-se especificamente a um radical de heterociclila não-aromática. Um heteroalícíclico pode conter insaturação, porém não é aromático.

[0033] Um grupo heterociclilalquila refere-se a um resíduo em que uma heterociclila é ligada a uma estrutura origem por meio de um de um radical de alquilenos, alquilideno ou alquilidina. Exemplos incluem (4-metilpiperazin-1-il)metila, (morfolin-4-il)metila, (piridina-4-il)metila, 2-(oxazolin-2-il)etila, 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-butenila, e similares. Tanto a porção de radical de heterociclila quanto de alquilenos, alquilideno, ou alquilidina correspondente de um grupo heterociclilalquila podem ser opcionalmente substituídas. Uma "heterociclilalquila inferior" refere-se a uma heterociclilalquila onde a porção de "alquila" do grupo tem um a seis carbonos.

[0034] Um grupo heteroalíclicilalquila refere-se especificamente a uma heterociclilalquila onde a porção de heterociclila do grupo é não-aromática.

[0035] Heterociclilas e heteroarilas preferidas incluem, porém não são limitadas a, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, piridotriazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila,

cinolinila, deca-hidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, di-hidrofuro[2,3-b]tetra-hidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octra-hidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, pirido-oxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-triazolila, e xantenila.

[0036] Como empregado aqui, quando a porção (por exemplo, cicloalquila, hidrocarbila, arila, heteroarila, heterocíclica, ureia, etc.) é descrita como "opcionalmente substituído" entende-se que o grupo opcionalmente tem de um a quatro, preferivelmente de um a três, mais preferivelmente um ou dois, substituintes de não-hidrogênio. Substituintes adequados incluem, sem limitação, halo, hidróxi, oxo (por exemplo, um -CH- anular substituído por oxo é grupo -C(O)-) nitro, arenossulfocarbila, hidrocarbila, arila, aralquila, alcóxi, arilóxi, amino, acilamino, alquilcarbamoíla, arilcarbamoíla, aminoalquila, acila, carbóxi, hidroxialquila, alcanossulfonila, arenesulfonila, alcanossulfonamido, arenesulfonamido, aralquilsulfonamido,

alquilcarbonila, acilóxi, ciano, e ureído. Os substituintes preferidos, que são em si também não-substituídos (a menos que de outro modo expressamente estabelecido) são:

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

(b) C₁-C₅ alquila ou alquenila ou arilalquila imino, carbamoíla, azido, carboxamido, mercapto, hidróxi, hidroxialquila, alquilarila, arilalquila, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ alquenila, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, C₂-C₈ acila, C₂-C₈ acilamino, C₁-C₈ alquiltio, arilalquiltio, ariltio, C₁-C₈ alquilsulfinila, arilalquilsulfinila, arilsulfinila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arilalquilsulfonila, arilsulfonila, C₀-C₆ *N*-alquila carbamoíla, C₂-C₁₅ *N,N*-dialquilcarbamoíla, C₃-C₇ cicloalquila, aroíla, arilóxi, éter de arilalquila, arila, arila fundido a um anel cicloalquila ou heterociclo ou outro arila, C₃-C₇ heterociclo, C₅-C₁₄ heteroarila, ou qualquer destes anéis fundido ou espiro-fundido a uma cicloalquila, heterociclila, ou arila, em que cada um dos anteriores é também opcionalmente substituído por uma ou mais porções listadas em (a), acima; e

(c) $-(CH_2)_s-NR^{31}R^{32}$, em que *s* é de 0 (em cujo caso o nitrogênio é diretamente ligado à porção que é substituída) a 6, e R³¹ e R³² são cada qual independentemente hidrogênio, ciano, oxo, carboxamido, amidino, C₁-C₈ hidroxialquila, C₁-C₃ alquilarila, aril-C₁-C₃ alquila, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ alquenila, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, aril-C₁-C₃ alcoxicarbonila, C₂-C₈ acila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arilalquilsulfonila, arilsulfonila, aroíla, arila, cicloalquila, heterociclila, ou heteroarila, em que cada um dos anteriores é também opcionalmente substituído por uma ou mais porções listadas em (a), acima; ou

[0037] R³⁰ e R³¹ tomados juntamente com o N ao qual eles são ligados formam uma heterociclila ou heteroarila, cada uma das quais é

opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes de (a), acima.

[0038] Os substituintes especialmente preferidos nos grupos alquila incluem halogênio e hidróxi.

[0039] Os substituintes especialmente preferidos os grupos de anel, tal como arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila, incluem halogênio, alcóxi e alquila.

[0040] A "arenossulfocarbila" como empregado aqui é uma porção hidrocarbila, em que de um a todos os hidrogênios foram substituídos por um ou mais halo.

[0041] O termo "halogênio" ou "halo" como empregado aqui refere-se a cloro, bromo, flúor ou iodo. Como aqui empregado, o termo "acila" refere-se a um substituinte alquilcarbonila ou arilcarbonila. O termo "acilamino" refere-se a um grupo amida ligado a um átomo de nitrogênio (isto é, R-CO-NH-). O termo "carbamoíla" refere-se a um grupo amida ligado no átomo de carbono de carbonila (isto é, NH₂-CO-). O átomo de nitrogênio de um substituinte de acilamino ou carbamoíla é adicionalmente substituído. O termo "sulfonamido" refere-se a um substituinte de sulfonamida ligado pelo átomo de enxofre ou nitrogênio. O termo "amino" é entendido incluir grupos NH₂, alquilamino, arilamino, e amino cíclico. O termo "ureído" como empregado aqui refere-se a uma porção de ureia substituída ou não-substituída.

[0042] O termo "radical" como empregado aqui significa uma porção química compreendendo um ou mais elétrons não-pareados.

[0043] A porção que é substituída é aquela em que um ou mais hidrogênios foram independentemente substituídos por outro substituinte químico. Como um exemplo não-limitante, fenilas substituídas incluem 2-fluorfenila, 3,4-diclorofenila, 3-cloro-4-flúorfenila, 2-flúor-3-propilfenila. Como outro exemplo não-limitante, n-octilas substituídas incluem 2,4-dimetil-5-etil-octila e 3-ciclopentil-octila.

Estão incluídos nesta definição os metilenos ($-\text{CH}_2-$) substituídos por oxigênio para formar carbonila $-\text{CO}-$).

[0044] Uma porção "não-substituída" como acima definido (por exemplo, cicloalquila não-substituída, heteroarila não-substituída, etc.) significa que a porção como acima definida que não tem qualquer um dos substituintes opcionais para os quais a definição da porção (acima) de outro modo aplica-se. Desse modo, por exemplo, enquanto uma "arila" inclui fenila e fenila substituída com um halo, "arila não-substituída" não inclui fenila substituída por um halo.

[0045] Um anel carboxíclico de três a oito membros saturado ou insaturado é preferivelmente um anel carbocíclico saturado ou insaturado, de quatro a sete membros, mais preferivelmente cinco a seis membros. Exemplos de anéis carbocíclicos de três a oito membros saturado ou insaturado incluem fenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

[0046] Um anel heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado contém pelo menos um heteroátomo selecionado de átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre. O anel heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado preferivelmente contém um ou dois heteroátomos com os átomos constituintes de anel restantes sendo átomos de carbono. O anel heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado é preferivelmente um anel heterocíclico de quatro a sete membros saturado ou insaturado, mais preferivelmente anel heterocíclico de cinco ou seis membros saturado ou insaturado. Exemplos de grupos heterocíclicos de três a oito membros saturado ou insaturado incluem tienila, piridila, 1,2,3-triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, piperazinila, piperazino, piperidila, piperidino, morfolinila, morfolino, homopiperazinila, homopiperazino, tiomorfolinila, tiomorfolino, tetra-hidropirrolila e azepanila.

[0047] Um grupo carboxílico e heterocíclico saturado ou insaturado

pode condensar com outro grupo saturado ou heterocíclico para formar um grupo bicíclico, preferivelmente um grupo carbocíclico ou heterocíclico bicíclico de nove a doze membros saturado ou insaturado. Os grupos bicíclico incluem naftila, quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolila, 1,4-benzoxanila, indanila, indolila, e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila.

[0048] Quando a carbocíclico ou heterocíclico grupo é substituído por dois grupos C_{1-6} alquila, os dois grupos alquila podem combinar-se entre si para formar uma cadeia de alquilenos, preferivelmente uma cadeia C_{1-3} alquilenos. Os grupos carbocíclico ou heterocíclico tendo esta estrutura reticulada incluem biciclo[2,2,2]octanila e norbornanila.

[0049] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como empregado aqui é uma quantidade de um composto da presente invenção, que quando administrado a um paciente, melhora um sintoma de uma doença. A quantidade de um composto da presente invenção que constitui uma "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, o estado de doença e sua gravidade, a idade do paciente a ser tratado, e similares. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada rotineiramente por alguém versado na técnica.

[0050] O termo "paciente" como empregado aqui para os propósitos da presente invenção inclui humanos et al. animais, particularmente mamíferos, et al. organismos. Desse modo, os compostos, composições e métodos da presente invenção são aplicáveis tanto à terapia humana quanto aplicações veterinárias. Em uma modalidade preferida o paciente é um mamífero, e em uma modalidade mais preferida o paciente é humano.

[0051] Os termos "tratando" ou "tratamento" como empregado aqui abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, cujo estado de doença é caracterizado por proliferação celular anormal, e

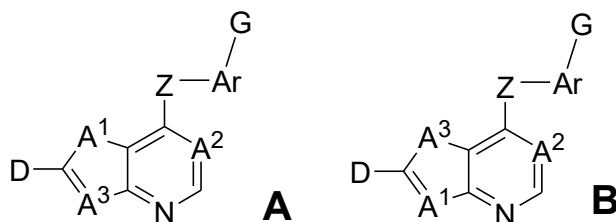
invasão e inclui pelo menos um de: (i) prevenir o estado de doença de ocorrer em um mamífero, em particular, quando um tal mamífero está predisposto ao estado de doença, porém ainda não foi diagnosticado como tendo-a; (ii) inibir o estado de doença, isto é, deter seu desenvolvimento; e (iii) aliviar o estado de doença, isto é, causar a regressão do estado de doença. Em uma modalidade preferida da presente invenção o mamífero é um ser humano. Como é conhecido na técnica, ajustes para liberação sistêmica versus localizada, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco e a gravidade da condição podem ser necessários, e serão verificáveis com experimentação de via por alguém versado na técnica.

[0052] Em toda a especificação, modalidades preferidas de um ou mais substituintes químicos são identificadas. São também preferidas combinações de modalidades preferidas. Por exemplo, o parágrafo [00133]053 descreve modalidades preferidas de R^7 nos compostos da presente invenção e o parágrafo 0114 descreve modalidades preferidas de G nos compostos da presente invenção. Desse modo, também contemplados como incluídos no escopo da presente invenção estão os compostos em que R^7 é como descrito no parágrafo 0053 e G é como descrito no parágrafo 0114. Além disso, compostos excluídos de qualquer um dos gêneros particulares de compostos (por exemplo, através de uma cláusula de condição) destinam-se a serem excluídos do escopo da presente invenção totalmente, incluindo det al. gêneros descritos, a menos que expressamente estabelecido ao contrário.

Compostos

[0053] No primeiro e segundo aspectos, a presente invenção compreende compostos de fórmula (A) e formula (B), que são inibidores de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de

receptor de HGF:



[0054] e sais farmaceuticamente aceitáveis e complexos destes, em que,

[0055] D é selecionado do grupo consistindo em R^7 , R^1 e R^{21} , em que

[0056] R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_{10} cicloalquila, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-Y-NR^{42}R^{43}$, $-NR^{42}C(=O)R^{43}$, $-SO_2R^{42}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$, $-NR^{37}SO_2R^{42}$, $-NR^{37}SO_2NR^{42}R^{43}$, $-C(=N-OR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-C(O)R^{42}$, $-CO_2R^{42}$, $-C(O)(\text{heterociclila})$, $-C(O)(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-C(O)(\text{heteroarila})$, $-Y-(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-Y-(\text{heteroarila})$, $-Y-(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-NR^{6a}SO_2R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)R^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-S(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_3R^{6a}$, $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$, $-COR^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-CONR^{6a}R^{6b}$, $-(C_1-C_4)\text{fluoroalquila}$, $-(C_1-C_4)\text{fluoroalcóxi}$, $-(CZ^3Z^4)_aCN$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6, e os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} , ou R^7 é uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^3Z^4)_a\text{-arila}$, $-(CZ^3Z^4)_a\text{-heterociclo}$, $(C_2-C_6)\text{alquinila}$, $-(CZ^3Z^4)_a\text{-(}C_3\text{-}C_6\text{)cicloalquila}$, $-(CZ^3Z^4)_a\text{-(}C_5\text{-}C_6\text{)cicloalquenila}$, $(C_2-C_6)\text{alquenila}$ e $(C_1-C_6)\text{alquila}$, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^2 independentemente selecionados, onde a é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ^3Z^4 podem ser iguais ou diferentes; em que

[0057] cada R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo

consistindo em hidrogênio e uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -arila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquenila, e (C_1-C_6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^3 independentemente selecionados, onde u é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ^5Z^6 podem ser iguais ou diferentes, ou

[0058] R^{6a} e R^{6b} tomados juntamente com os átomos adjacentes formam um heterociclo;

[0059] cada Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C_1-C_6) alquila, ou

[0060] cada Z^3 e Z^4 , ou Z^5 e Z^6 são selecionados juntos para formar um carbociclo, ou

[0061] dois grupos Z^3 sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[0062] cada Y^2 e Y^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, tetrazolila, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -morfolino, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_6) haloalquenila, (C_2-C_6) haloalquinila, (C_1-C_6) haloalcóxi, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ cicloalquenila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -arila e $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -heterociclo, em que

[0063] r é 1, 2, 3 ou 4;

[0064] X^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-S(O)_3-$;

[0065] Z^7 e Z^8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma alquila de 1 a 12 átomos de carbono, uma alquenila de 2 a 12 átomos de carbono, uma alquinila de 2 a 12 átomos de carbono, uma cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono, uma cicloalquenila de 5 a 8 átomos de carbono, uma arila de 6 a 14 átomos de carbono, um heterociclo de 5 a 14 átomos de anel, uma aralquila de 7 a 15 átomos de carbono, e uma heteroaralquila de 5 a 14 átomos de anel, ou

[0066] Z^7 e Z^8 juntos podem opcionalmente formar um heterociclo;

[0067] Z^9 e Z^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, F, uma (C₁-C₁₂)alquila, uma (C₆-C₁₄)arila, uma (C₅-C₁₄)heteroarila, uma (C₇-C₁₅)aralquila e uma (C₅-C₁₄)heteroaralquila, ou

[0068] Z^9 e Z^{10} são tomados juntos para formar um carbociclo, ou

[0069] dois grupos Z^9 sobre átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um carbociclo; ou

[0070] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos átomos de carbono adjacentes podem ser tomados juntos para serem -O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO ou -O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}, ou

[0071] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos mesmos ou adjacentes átomos de carbono podem ser selecionados juntos para formar um carbociclo ou heterociclo; e em que

[0072] qualquer um dos substituintes acima mencionados compreendendo um grupo CH₃ (metila), CH₂ (metileno), ou CH (metina) que não é ligado a um grupo halogênio, SO ou SO₂ ou a um átomo de N, O ou S opcionalmente transporta sobre o referido grupo um substituinte selecionado de hidróxi, halogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e uma -N[(C₁-C₄)alquila][(C₁-C₄)alquila];

[0073] R^1 é -C≡CH ou -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶;

[0074] cada R^{45} é independentemente selecionado do grupo

consistindo em H, uma (C₁-C₆)alquila e uma (C₃-C₈)cicloalquila;

[0075] R⁴⁶ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, -N(R⁴⁷)-C(O)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(S)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(O)-OR⁴⁸, -N(R⁴⁷)-C(O)-(CH₂)_n-R⁴⁸, -N(R⁴⁷)-SO₂R⁴⁷, -(CH₂)_nNR⁴⁷R⁴⁸, -(CH₂)_nOR⁴⁸, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -OC(O)R⁴⁹, -OC(O)OR⁴⁹, -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[0076] R⁴⁷ e R⁴⁸ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, heterociclila, -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, -(CH₂)_nOR⁵⁰, -(CH₂)_nC(O)R⁴⁹, -C(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nR⁴⁹, -(CH₂)_nCN, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, ou

[0077] R⁴⁷ e R⁴⁸, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros ;

[0078] R⁴⁹ é selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, heterociclil(C₁-C₆)alquilenos, aril(C₁-C₆)alquilenos em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, heteroaril(C₁-C₆)alquilenos em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um

ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[0079] R⁵⁰ e R⁵¹ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila e -C(O)R⁴⁵, ou

[0080] R⁵⁰ e R⁵¹, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros; e

[0081] R²¹ é o grupo definido por -(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}, em que

[0082] Z¹¹ é heterociclila, quando m e m1 são 0, ou heterociclileno, quando ou m ou m1 é 1,

[0083] Z¹² é selecionado do grupo consistindo em OC(O), OC(S) e C(O);

[0084] Z¹³ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, aralquila, N(H)R⁵², (C₁-C₃)alquila, -OR⁵², halo, S(O)₂R⁵⁶, (C₁-C₃)hidroxialquila e (C₁-C₃)haloalquila;

[0085] m é 0 ou 1;

[0086] m1 é 0 ou 1;

[0087] R⁵² é selecionado do grupo consistindo em H, -(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴, -(C₁-C₆) alquil- NR⁵³R⁵³ (C₁-C₃)alquila, -(CH₂)_qOR⁵³, -C(O)R⁵⁴ e -C(O)OR⁵³;

[0088] q é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[0089] cada R⁵³ é independentemente (C₁-C₃)alquila;

[0090] R⁵⁴ é (C₁-C₃)alquila ou N(H)R⁵³;

[0091] R⁵⁶ é selecionado do grupo consistindo em NH₂, (C₁-C₃)alquila e OR⁵²;

[0092] A^1 é selecionado do grupo consistindo em $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-$, $-\text{N}(\text{Y-aryl})-$, $-\text{N-OMe}$, $-\text{NCH}_2\text{OMe}$ e N-Bn ;

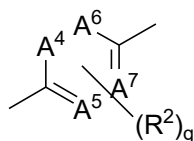
[0093] Y é uma ligação ou $-(\text{C}(\text{R}^{11})(\text{H}))_t-$, em que t é um número inteiro de 1 a 6; e

[0094] R^{11} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila é opcionalmente substituída ;

[0095] A^2 é selecionado do grupo consistindo em N e CR, em que R é selecionado do grupo consistindo em $-\text{H}$, halogênio, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, em que a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila são opcionalmente substituídas;

[0096] A^3 é selecionado do grupo consistindo em C-D e N;

[0097] Ar é um grupo da fórmula C,



C

[0098] em que,

[0099] A^4 , A^5 , A^6 e A^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em N e $-\text{CH}_2-$, com a condição de que não mais do que dois de A^4 , A^5 , A^6 e A^7 possam ser N;

[00100] R^2 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em $-\text{H}$, halogênio, trihalometila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquiltio, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{arila}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{heteroarila}$, $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (arila), $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (heteroarila), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{CH}_2$ $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-T}^2$, em que T^2 é selecionado do grupo consistindo em $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHET}$ e $-\text{NEt}_2$, e em que a arila, heteroarila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila são opcionalmente substituídas; e

- [00101] q é um número inteiro de 0 a 4;
- [00102] G é um grupo B-L-T, em que
- [00103] B é selecionado do grupo consistindo em ausente, $-N(R^{13})-$, $-N(SO_2R^{13})-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}$ e $-C(=O)-$;
- [00104] L é selecionado do grupo consistindo em ausente, $-C(=S)N(R^{13})-$, $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-$, $-C(=O)C_{1-2}alquil-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C_{1-2}alquil-C(=O)-$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)N(R^{13})-$, $-C_{0-4}alquilenos$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)OR^3-$, $-C(=NR^{14})-C_{0-1}alquil-C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)-$ e uma heterociclila de quatro a seis membros opcionalmente substituída contendo entre um e três heteroátomos anulares incluindo pelo menos um nitrogênio; e
- [00105] T é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-R^{13}$, $-C_{0-4}alquila$, $-C_{0-4}alquil-Q$, $-O-C_{0-4}alquil-Q$, $-C_{0-4}alquil-O-Q$, $-N(R^{13})C_{0-4}alquil-Q$, $-SO_2C_{0-4}alquil-Q$, $-C(=O)C_{0-4}alquil-Q$, $-C_{0-4}alquil-N(R^{13})Q$ e $-C(=O)N(R^{13})-C_{0-4}alquil-Q$, em que cada $C_{0-4}alquila$ é opcionalmente substituída ;
- [00106] R^{13} é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)SR^3$, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, $-O(CH_2)_narila$, $-O(CH_2)_nheteroarila$, $-(CH_2)_{0-5}$ (arila), $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarila), C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, $-CH_2(CH_2)_{0-4}-T^2$, uma C_1-4 alquilcarbonila opcionalmente substituída, e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T^2 é selecionado do grupo consistindo em $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHEt$ e $-NEt_2$, e em que a arila, heteroarila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, e C_2-C_6 alquinila são opcionalmente substituídas;
- [00107] dois R^{13} , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são ligados, podem combinar-se para formar um heteroalíclico

opcionalmente substituído com entre um e quatro de R^{60} , em que o heteroalíclico pode ter até quatro heteroátomos anulares, e o heteroalíclico pode ter uma arila ou heteroarila fundida a ele, em cujo caso a arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um adicional de um a quatro de R^{60} ;

[00108] R^{14} é selecionado do grupo -H, -NO₂, -NH₂, -N(R³)R⁴, -CN, -OR³, uma (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, uma heteroalíclicilalquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma arilalquila opcionalmente substituída e um heteroalíclico opcionalmente substituído,

[00109] cada R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;

[00110] R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-C₆)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma heterociclicilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00111] R³ e R⁴, tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, a heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

[00112] R^{60} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, uma (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarilalquila opcionalmente substituída e uma arilalquila opcionalmente substituída;

[00113] dois R^{60} , quando ligados a um carbono não-aromático, podem ser oxo;

[00114] Q é um sistema de anel de cinco a dez membros, opcionalmente substituído por entre zero e quatro de R^{20} ;

[00115] R^{20} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁₋₄ alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁₋₄ alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁₋₄ alquila em que C₁-C₄ alquila pode opcionalmente substituída por C₁₋₄ alcóxi e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

[00116] cada R³⁸ é independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, trifluorometóxi, trifluorometila, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂NR³⁶R³⁹, C₁-C₆ alquila, -(CH₂)_jO(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(C₁-C₆ alquila), -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros); -C(O)(CH₂)_n(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_nO(CH₂)_j(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclila de 5 a 10 membros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros), -(CH₂)_jNR³⁹ (CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹ (CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹ (CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_jNR³⁹ (CH₂)_iS(O)_j(C₁-C₆ alquila), -(CH₂)_jNR³⁹ (CH₂)_nR³⁶, -SO₂ (CH₂)_n(C₆-C₁₀ arila), -SO₂ (CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros), -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, SO₂R³⁶, C₂-C₆ alquenila, C₃-C₁₀ cicloalquila e C₁-C₆ alquilamino, em que j é um número inteiro variando de 0 a 2, n é um

número inteiro variando de 0 a 6, i é um número inteiro variando de 2 a 6, as porções $-(CH_2)_i-$ e $-(CH_2)_n-$ dos grupos R^{38} anteriores opcionalmente incluem uma ligação dupla ou tripla de carbono-carbono, onde n é um número inteiro entre 2 e 6, e as porções de alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{38} anteriores são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, C_1-C_6 alquila, C_3-C_{10} cicloalquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6;

[00117] cada R^{36} e R^{39} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H , $-OH$, C_1-C_6 alquila, C_3-C_{10} cicloalquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$, e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6, e as porções de alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{36} e R^{39} anteriores são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, $-C_1-C_6$ alquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 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;

[00118] cada R^{40} é independentemente selecionado de H , C_1-C_{10} alquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), C_3-C_{10} cicloalquila, e $-(CH_2)_n$ (heterociclila

de 5 a 10 membros), em que n é um número inteiro variando de 0 a 6;

[00119] cada R^{37} e R^{41} é independentemente selecionado de H, ou OR^{36} , C_1-C_6 alquila e C_3-C_{10} cicloalquila;

[00120] cada R^{42} e R^{43} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_6 alquila, $-Y-(C_3-C_{10}$ cicloalquila), $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y-(C_6-C_{10}$ heteroarila), $-Y-(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-Y-O-Y^1-OR^{37}$, $-Y^1-CO_2-R^{37}$, e $-Y-OR^{37}$, em que, Y é uma ligação ou é $-(C(R^{37})(H))_n$, em que n é um número inteiro variando de 1 a 6, Y^1 é $-(C(R^{37})(H))_n$, e as porções de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclila dos grupos R^{42} e R^{43} anteriores são opcionalmente substituídas por 1 ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{44} ; ou

[00121] R^{42} e R^{43} tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de C_5-C_9 azabicíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que o referido anel de C_5-C_9 azabicíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de R^{44} , com a condição de que R^{42} e R^{43} não sejam ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio;

[00122] cada R^{44} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, ciano, nitro, trifluorometóxi, trifluorometila, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$, $-SO_2NR^{36}R^{39}$, $-SO_2R^{36}$, $-NR^{36}SO_2R^{39}$, $-NR^{36}SO_2NR^{37}R^{41}$, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_{10} cicloalquila, $-C_1-C_6$ alquilamino, $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-(CH_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-C(O)(CH_2)_n(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_i(\text{heterociclila de 5 a$

10 membros), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$ $(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$ $(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$ $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$ $(\text{CH}_2)_i\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$ $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2$ $(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ arila})$, e $-\text{SO}_2$ $(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$ em que, j é um número inteiro de 0 a 2, n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6, as porções $-(\text{CH}_2)_i$ - e $-(\text{CH}_2)_{n-1}$ - dos grupos R^{44} anteriores opcionalmente incluem uma ligação dupla ou tripla de carbono-carbono em que n é um número inteiro de 2 a 6, e as porções alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{44} anteriores são opcionalmente substituídos por 1 ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ arila})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6; e

[00123] Z é selecionado do grupo consistindo em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ e $-\text{NR}^5$ -, em que R^5 é selecionado do grupo consistindo em H , uma opcionalmente substituída $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{acila}$ e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$, em que $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila é opcionalmente substituída ;

[00124] com a condição de que

[00125] quando G for $\text{NR}^{13}(\text{C}=\text{Z}_p)\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})(\text{C}(\text{X})(\text{X}^1))-\text{Q}$, em que Z_p é O , S ou NH , X e X^1 independentemente representem H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, halo, ciano ou nitro, em que a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila é opcionalmente substituída, ou X e X^1 tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam a $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, Q é selecionado do grupo consistindo em cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila, em que cada uma das referidas cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila é

opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{20} , Ar é fenila opcionalmente substituída com 1 a 4 porções independentemente selecionadas do grupo consistindo em hidrogênio, halo, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -C(O)OR³, -C(O)R³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas, e Z é O, S ou NH, então D não é R⁷, R¹ ou R²¹;

[00126] quando D é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, -(C₁-C₄)fluoroalquila, -(C₁-C₄)fluoroalcóxi, -(CZ³Z⁴)_aCN, e uma porção selecionada do grupo consistindo em -(CZ³Z⁴)_a-arila, -(CZ³Z⁴)_a-heterociclo, (C₂-C₆)alquinila, -(CZ³Z⁴)_a-(C₃-C₆)cicloalquila, -(CZ³Z⁴)_a-(C₅-C₆)cicloalquenila, (C₂-C₆) alquenila e (C₁-C₆)alquila, em que as referidas porções opcionalmente substituídas por 1 a 3 grupos Y² independentemente selecionados, onde a é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ³Z⁴ podem ser iguais ou diferentes, A¹ é -S-, A² é -N- ou -CR-, em que R é H, F, Cl, CF₃, CH₃, OCH₃ ou OCF₃, A³ é -CH-, Z é -O- ou -S-, A⁶ e A⁷ são -CH₂-, então B-L-T não é -X³-C(O)-NH-R³³, em que X³ é O ou CR^{2a}R^{2b}, cada de R^{2a} e R^{2b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, halogênio, ou uma porção, opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos X^{4a} independentemente selecionados, em que X^{4a} é independentemente selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquilamina e (C₁-C₆)alquila, em que qualquer número dos átomos de hidrogênio nos grupos de (C₁-C₆)alcóxi e (C₁-C₆)alquila podem ser opcionalmente substituídos com F, ou R^{2a} e R^{2b} juntos podem ser oxo ou uma porção, opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos X⁴ independentemente selecionados, selecionado do

grupo consistindo em (C₃-C₆)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 6 membros e = CH-(C₁-C₅)alquila, R³³ é H ou uma porção, opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y² independentemente selecionados, selecionado do grupo consistindo em -(CZ¹Z²)_sCN, -(CZ¹Z²)_s-(C₃-C₈)cicloalquila, -(CZ¹Z²)_s-(C₅-C₈)cicloalquenila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, -(CZ¹Z²)_s-arila, -(CZ¹Z²)_s-heterociclo e (C₁-C₈)alquila, onde s é 0, 1, 2 ou 3, e em que quando s é 2 ou 3, as unidades CZ¹Z² podem ser iguais ou diferentes, e em que Z¹ e Z² são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F, e (C₁-C₆)alquila ou cada Z¹ e Z² são selecionados juntos para formar um carbociclo ou dois grupos Z¹ ou Z² sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[00127] quando D é selecionado do grupo consistindo em H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, -C(O)NR⁴²R⁴³, -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros), -(CH₂)_nNR⁴²R⁴³, -SO₂NR⁴²R⁴³ e -CO₂R⁴², em que n é um número inteiro de 0 a 6, e em que as referidas porções C₁-C₆ alquila, -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ arila), -(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros) são não-substituídas ou substituídas por um ou mais substituintes selecionados de R³⁸, com a condição de que R³⁸ não seja -(CH₂)₃₋₆NR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, SO₂R³⁶, ou C₂-C₆ alquenila, A¹ é -S-, A² é -N- ou -CH-, A³ é -CH-, e Z é -O-, -S- ou -NH-, então Ar-G não é grupo C₆ arila não-substituída ou heterociclila de 6 membros ou grupo C₆ arila ou heterociclila de 6 membros substituído por 1 a 5 substituintes selecionados de R³⁸, com a condição de que R³⁸ não seja -(CH₂)₃₋₆NR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, SO₂R³⁶, ou C₂-C₆ alquenila;

[00128] quando D é selecionado do grupo consistindo em imidazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila e tiadiazolila, em que as referidas imidazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila,

tiazolila e tiadiazolila são opcionalmente substituídas por 1 a 5 substituintes selecionados de R^{38} , com a condição de que R^{38} não seja nitro, azido, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-C(O)(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6-C_{10}$ arila), C_3-C_{10} cicloalquila ou C_1-C_6 alquilamino, R^{36} e R^{39} não sejam $-OH$, C_3-C_5 cicloalquila, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ou $-(CH_2)_nCN(CH_2)R^{37}$, R^{37} e R^{41} não sejam $-OR^{36}$ ou C_3-C_{10} cicloalquila, e R^{40} não é C_3-C_{10} cicloalquila, A^1 é $-S-$, A^2 é N , CH ou $C-CN$, A^3 é $-CH-$, e Z é $-NH-$, então $Ar-G$ não é heterociclila de 6 membros não-substituída ou heterociclila de 6 membros opcionalmente substituída por 1 a 5 substituintes selecionados de R^{38} , com a condição de que R^{38} não seja nitro, azido, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-C(O)(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6-C_{10}$ arila), C_3-C_{10} cicloalquila ou C_1-C_6 alquilamino, R^{36} e R^{39} não sejam $-OH$, C_3-C_5 cicloalquila, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ou $-(CH_2)_nCN(CH_2)R^{37}$, R^{37} e R^{41} não sejam $-OR^{36}$ ou C_3-C_{10} cicloalquila, e R^{40} não é C_3-C_{10} cicloalquila;

[00129] quando D é selecionado do grupo consistindo em H , C_1-C_6 alquila, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-C(O)(C_6-C_{10}$ arila), $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ arila), e $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), em que os referidos grupos, diferentes de H , são não-substituídos ou substituídos por um a cinco substituintes selecionados de R^{38} , com a condição de que R^{38} não seja $-(CH_2)_{3-6}NR^{36}R^{39}$, $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$, SO_2R^{36} , C_2-C_6 alquenila, C_3-C_{10} cicloalquila ou C_1-C_6 alquilamino, R^{36} e R^{39} não sejam $-OH$, C_3-C_{10} cicloalquila, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ou $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$, R^{37} e R^{41} não sejam OR^{36} ou C_3-C_{10} cicloalquila e R^{40} não é C_3-C_{10} cicloalquila, A^1 é $-S-$ quando A^3 é $-CH-$ ou A^1 é $-CH-$ quando A^3 é $-S-$, A^2 é $-N-$ ou $-CH-$, e Z é $-NH-$ ou $N-(C_1-C_6$ alquila), então $Ar-G$ não é C_6 arila não-substituída ou heterociclila de 6 membros ou C_6 arila ou heterociclila de 6 membros com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo R^{38} , com a condição de que R^{38} não seja $-(CH_2)_{3-6}NR^{36}R^{39}$, $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$,

SO_2R^{36} , $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamino, R^{36} e R^{39} não sejam $-\text{OH}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$, R^{37} e R^{41} não sejam OR^{36} ou $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila e R^{40} não é $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila;

[00130] quando D é selecionado do grupo consistindo em $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{NR}^{42}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{43}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{NR}^{37}\text{SO}_2\text{R}^{42}$, $-\text{NR}^{37}\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{C}(=\text{N-OR}^{42})\text{R}^{43}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{42})\text{R}^{43}$, $-\text{NR}^{37}\text{C}(=\text{NR}^{42})\text{R}^{43}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{42})\text{NR}^{37}\text{R}^{43}$, $-\text{NR}^{37}\text{C}(=\text{NR}^{42})\text{NR}^{37}\text{R}^{43}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ e $-\text{CO}_2\text{R}^{42}$, em que as porções alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{42} e R^{43} anteriores são opcionalmente substituídas com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo R^{44} , com a condição de que R^{44} não seja nitro, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamina, A^1 é $-\text{S}-$, A^2 é N , CH ou $\text{C}(\text{CN})$, A^3 é CH , e Z é NH ou $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila}$, então Ar-G não seja heterociclila de 6 membros, em que a heterociclila de 6 membros é opcionalmente substituída por 1 a 5 substituintes do grupo R^{44} , com a condição de que R^{44} não seja nitro, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamina;

[00131] quando D é $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ou $-\text{C}\equiv\text{C-(CR}^{45}\text{R}^{45})_n\text{-R}^{46}$, A^1 é $-\text{S}-$ e A^3 é $-\text{CH}-$ ou A^1 é $-\text{CH}-$ e A^3 é $-\text{S}-$, A^2 é N , e Z é NH ou $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila}$, então Ar-G não é selecionado do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquinila, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{57}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{57}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{arila}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquinila, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{57}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{57}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{arila}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, em que R^{57} é selecionado do grupo consistindo em H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{heterociclila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{arila}$ em cuja arila é opcionalmente

substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, aril $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquenileno em cuja arila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, heteroaril $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquenileno em cuja heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e $-(\text{CH}_2)_n$ heteroarila em cuja heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$; e

[00132] quando D é o grupo definido por $-(\text{Z}^{11})-(\text{Z}^{12})_m-(\text{Z}^{13})_{m1}$, A^1 é S- e A^3 é CH, ou A^1 é CH e A^3 é S, A^2 é N, e Z é NH, N-($\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila) ou N-C(O) R^{53} , então Ar-G não é o grupo definido por $-(\text{Q}^1)-(\text{Q}^2)_{0-1}-(\text{Q}^3)_{0-1}$, em que Q^1 é arileno, heteroarileno, arila ou aralquila, Q^2 é O, S(O)₂, ou S, e Q^3 é aralquila, heteroarila, ou arila.

[00133] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{arila})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclila})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarila})$, $-\text{Y}-(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{arila})$, $-\text{Y}-(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-\text{Y}-(\text{heteroarila})$, $-\text{S-arila}$, $-\text{S-C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{SO-C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$, $-\text{Y-NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ e $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

[00134] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{Y}-(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-\text{Y}-(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{arila})$, $-\text{Y}-(\text{heteroarila})$, $-\text{Y}$ -

$\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ e C(O)OR^{42} , em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de $-\text{H}$ são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

[00135] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-(\text{CH}_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-\text{C(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ e $-\text{CO}_2\text{R}^{42}$, em que o referido grupo R^7 $-(\text{CH}_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros) é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos R^{38} .

[00136] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-(\text{CH}_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), e $-\text{C(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$.

[00137] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-\text{C(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são independentemente selecionados de H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila), $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila), $-(\text{CH}_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6, i é um número inteiro de 2 a 6, e as porções alquila, arila e heterociclila dos referidos R^{42} e R^{43} são não-substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{38} , ou R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de $\text{C}_5\text{-C}_9$ azabíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que os referidos anéis de $\text{C}_5\text{-C}_9$ azabíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila são não-substituídos ou substituídos com 1 a 5 substituintes de R^{38} , onde R^{42} e R^{43} não sejam ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio.

[00138] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo

com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de C_5-C_9 azabícíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que o referido anel de C_5-C_9 azabícíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila são não-substituídos ou substituídos com 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00139] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que o referido anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00140] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, em que os referidos anéis de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila são não-substituídos ou substituídos com 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00141] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidinila ou piperidinila, em que o referido anel de pirrolidinila ou piperidinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00142] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo

com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidinila, em que a referida pirrolidinila é não-substituída ou substituído com 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00143] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidin-1-ila, em que a referida pirrolidin-1-ila é não-substituída ou substituída por 1 a 5 substituintes de R^{38} .

[00144] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros) grupo, em que o referida grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros) é não-substituído ou substituído por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00145] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5-8 membros), o referido grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5-8 membros) grupo é não-substituído ou substituído por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00146] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 ou 6 membros), o referido grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 ou 6 membros) é não-substituído ou substituído por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00147] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 membros), o referido grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 membros) é não-substituído ou substituído por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00148] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-(CH_2)_n$ tiazolila, em que n é um número inteiro de 0 a 6, a referida $-(CH_2)_n$ tiazolila é não-substituída ou substituída por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00149] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo

com a presente invenção, R^7 é a tiazolila, a referida tiazolila é não-substituída ou substituída por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00150] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é uma imidazolila, a referida imidazolila é não-substituída ou substituída por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00151] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em imidazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila e tiadiazolila, em que a imidazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila e tiadiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00152] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em halo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$ e $-\text{CSNH}_2$.

[00153] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é um grupo heteroarila opcionalmente substituída por uma ou mais porção selecionada do grupo consistindo em halo, ciano, nitro, trifluorometóxi, trofluorometila, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{OR}^{37}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cicloalquila}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ alquila})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ arila})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ arila})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_j(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ arila})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$, $(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ alquila})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ arila})$, e $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, em que j é um número inteiro de 0 a 2, n é um número inteiro de 0 a 6, i é um número

inteiro de 2 a 6, as porções $-(CH_2)_i-$ e $-(CH_2)_n-$ dos referidos grupos substituintes opcionalmente incluem uma ligação dupla ou tripla de carbono-carbono, onde n é um número inteiro entre 2 e 6, e as porções alquila, arila e heterociclila dos grupos substituintes são não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ arila, $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6, e em que R^{36} e R^{39} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H , $-OH$, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ arila, $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6, e as porções alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{36} e R^{39} são não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, (C_1-C_6) alquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ arila, $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6, onde quando R^{36} e R^{39} são ambos ligados ao mesmo nitrogênio, então R^{36} e R^{39} não são ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio.

[00154] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em H , $-(C_1-C_6)$ alquila, $-C(O)NR^{36}R^{37}$, $-C(O)(C_6-C_{10})$ arila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril e $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), em que os grupos R^7 exceto H são opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos R^{38} .

Preferivelmente R^7 é $-(CH_2)_n(C_6-C_{10} \text{ aril})$ e $-(CH_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos de R^{38} , mais preferivelmente fenila ou piridila, opcionalmente substituída por 1 a 5 grupos R^{38} .

[00155] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em H, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-C(O)NR^{36}R^{37}$, $-C(O)(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10} \text{ aril})$ e $-(CH_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, em que os grupos R^7 exceto H são opcionalmente substituídos por terc-butil-dimetil-silanila e 1 a 3 grupos R^{38} .

[00156] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-(CH_2)_nNR^{42}R^{43}$, $-NR^{42}C(=O)R^{43}$, $-SO_2R^{42}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$, $-NR^{37}SO_2R^{42}$, $-NR^{37}SO_2NR^{42}R^{43}$, $-C(=N-OR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-C(O)R^{42}$, $-CO_2R^{42}$, em que cada R^{42} e R^{43} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, $(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(CH_2)_n(C_3-C_{10})\text{cicloalquila}$, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10} \text{ arila})$, $-(CH_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6, e as porções alquila, arila e heterociclila dos anteriores grupos R^{42} e R^{43} são opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes independentemente de R^{38} , ou R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de C_5-C_9 azabíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que o referido anel de C_5-C_9 azabíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R^{38} , com a condição de que R^{42} e R^{43} não sejam ambos ligados ao nitrogênio

diretamente através de um oxigênio.

[00157] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-SO_2R^{42}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$, $-C(=N-OR^{42})R^{43}$ e $-C(=NR^{42})R^{43}$.

[00158] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que cada R^{42} e R^{43} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, (C_1-C_6) alquila, $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e a porção alquila dos grupos anteriores R^{42} e R^{43} são opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes independentemente de halo, ciano, trifluorometila, $-C(O)R^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, (C_1-C_6) alquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ arila, $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ e $-(CH_2)_nOR^{37}$, em que n é um número inteiro de 0 a 6 e i é um número inteiro de 2 a 6, ou R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de C_5-C_9 azabícíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila, em que o referido anel de C_5-C_9 azabícíclico, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, isoquinolinila, ou di-hidroisoquinolinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R^{38} , com a condição de que R^{42} e R^{43} não sejam ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio.

[00159] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é $-C(O)NR^{42}R^{43}$, em que R^{42} e R^{43} são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel C_5-C_9 azabícíclica, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila, em que o referido anel C_5-C_9 azabícíclica, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila

ou morfolinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00160] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R⁷ é -C(O)NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e R⁴³ são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel C₅-C₉ azabíclica, aziridinila, azetidinila ou pirrolidinila, em que o referido anel C₅-C₉ azabíclica, aziridinila, azetidinila ou pirrolidinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00161] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R⁷ é -C(O)NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e R⁴³ são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel C₅-C₉ azabíclico, azetidinila ou pirrolidinila, em que o referido anel de C₅-C₉ azabíclico, azetidinila ou pirrolidinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00162] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R⁷ é -C(O)NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e R⁴³ são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel C₅-C₉ azabíclico, em que o referido anel C₅-C₉ azabíclico é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00163] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R⁷ é -C(O)NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e R⁴³ são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel azetidinila, em que o referido anel azetidinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00164] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R⁷ é -C(O)NR⁴²R⁴³, em que R⁴² e R⁴³ são tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de pirrolidinila, em que o referido anel pirrolidinila é não-substituído ou substituído com 1 a 5 substituintes de R³⁸.

[00165] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-NR^{6a}SO_2R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)R^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-S(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_3R^{6a}$, $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$, $-COR^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-CONR^{6a}R^{6b}$, $-(C_1-C_4)$ fluoroalquila, $-(C_1-C_4)$ fluoroalcóxi, $-(CZ^3Z^4)_aCN$, e uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^3Z^4)_a$ -arila, $-(CZ^3Z^4)_a$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquinila, $-(CZ^3Z^4)_a-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^3Z^4)_a-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, (C_2-C_6) alquenila e (C^1-C^6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^2 independentemente selecionados, onde a é 0,1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ^3Z^4 podem ser iguais ou diferentes; em que

[00166] cada R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -arila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquenila, e (C_1-C_6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^3 independentemente selecionados, onde u é 0,1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ^5Z^6 podem ser iguais ou diferentes, ou

[00167] R^{6a} e R^{6b} tomados junto com átomos adjacentes formam um heterociclo;

[00168] cada Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C_1-C_6) alquila, ou

[00169] cada Z^3 e Z^4 , ou Z^5 e Z^6 são selecionados juntos para formar um carbociclo, ou

[00170] dois grupos Z^3 sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[00171] cada Y^2 e Y^3 é independentemente selecionado do grupo

consistindo em halogênio, ciano, nitro, tetrazolila, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -morfolino, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_6) haloalquenila, (C_2-C_6) haloalquinila, (C_1-C_6) haloalcóxi, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ cicloalquenila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -arila e $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -heterociclo, em que

[00172] r é 1, 2, 3 ou 4;

[00173] X^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-S(O)_3-$;

[00174] Z^7 e Z^8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma alquila de 1 a 12 átomos de carbono, uma alquenila de 2 a 12 átomos de carbono, uma alquinila de 2 a 12 átomos de carbono, uma cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono, uma cicloalquenila de 5 a 8 átomos de carbono, uma arila de 6 a 14 átomos de carbono, um heterociclo de 5 a 14 átomos de anel, uma aralquila de 7 a 15 átomos de carbono, e uma heteroaralquila de 5 a 14 átomos de anel, ou

[00175] Z^7 e Z^8 juntos podem opcionalmente formar um heterociclo;

[00176] Z^9 e Z^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, F, uma (C_1-C_{12}) alquila, uma (C_6-C_{14}) arila, uma (C_5-C_{14}) heteroarila, uma (C_7-C_{15}) aralquila e uma (C_5-C_{14}) heteroaralquila, ou

[00177] Z^9 e Z^{10} são tomados juntos para formar um carbociclo, ou

[00178] dois grupos Z^9 sobre átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um carbociclo; ou

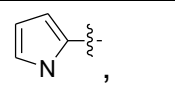
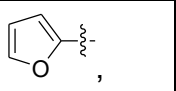
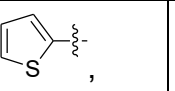
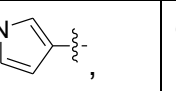
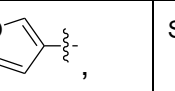
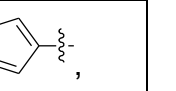
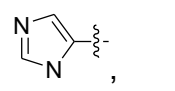
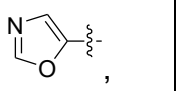
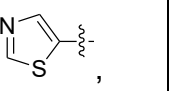
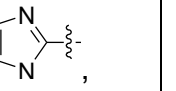
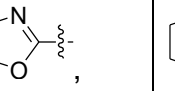
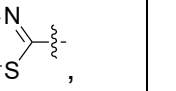
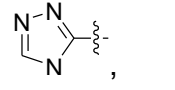
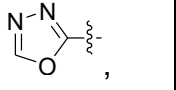
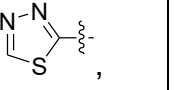
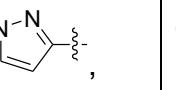
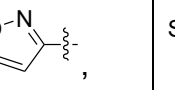
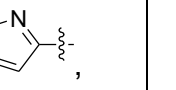
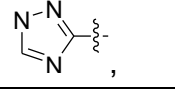
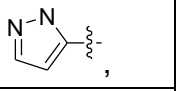
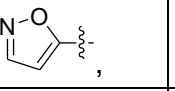
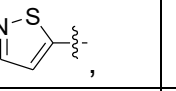
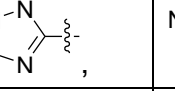
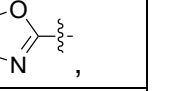
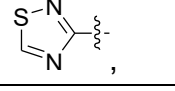
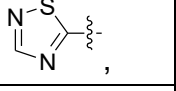
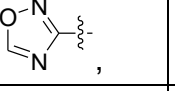
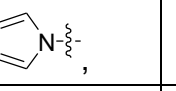
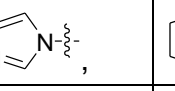
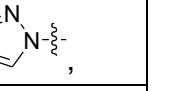
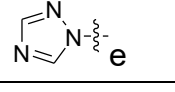
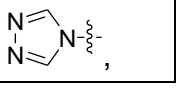
[00179] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos átomos de carbono adjacentes podem ser tomados juntos para serem -O[C(Z^9)(Z^{10})] $_r$ O ou -O[C(Z^9)(Z^{10})] $_{r+1}$, ou

[00180] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos mesmos ou adjacentes átomos de carbono podem ser selecionados juntos para formar um carbociclo ou heterociclo; e em que

[00181] qualquer um dos substituintes acima mencionados compreendendo um grupo CH₃ (metila), CH₂ (metileno), ou CH (metina) que não é ligado a um grupo halogênio, SO ou SO₂ ou a um átomo de N, O ou S opcionalmente transporta sobre o referido grupo um substituinte selecionado de hidróxi, halogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e an -N[(C₁-C₄)alquila][(C₁-C₄)alquila].

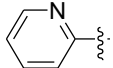
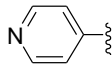
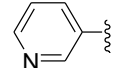
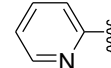
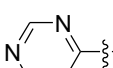
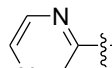
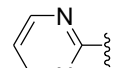
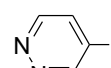
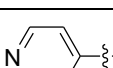
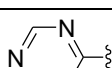
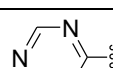
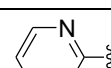
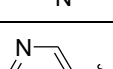
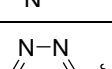
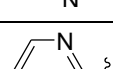
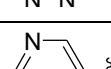
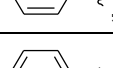
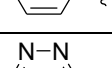
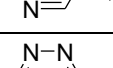
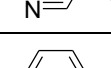
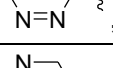
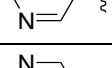
[00182] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, -Y-(arila), -Y-(heteroarila) e C(O)-heterociclila, cada um dos quais, exceto para -H, é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{38} .

[00183] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em

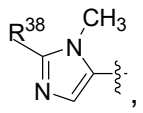
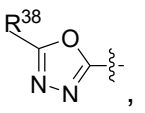
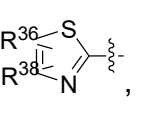
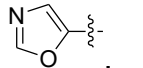
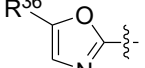
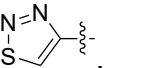
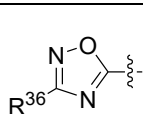
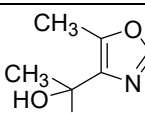
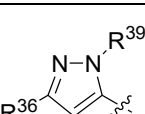
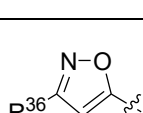
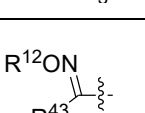
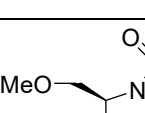
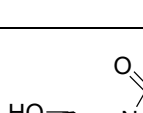
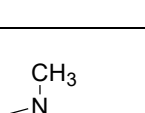
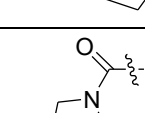
[00184] em que os membros do referido grupo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 R^{38} .

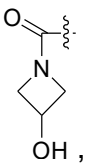
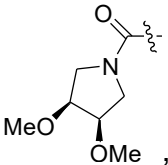
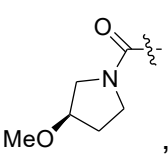
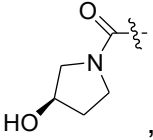
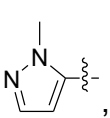
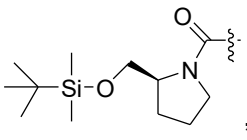
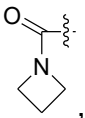
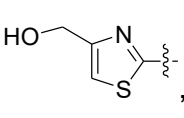
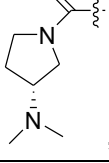
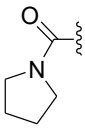
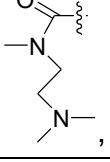
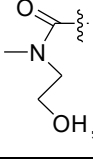
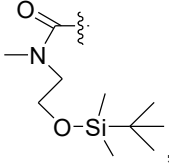
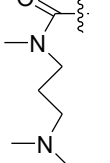
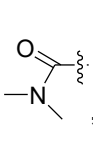
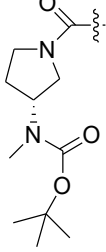
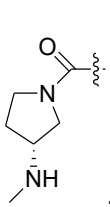
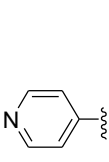
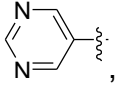
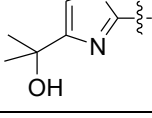
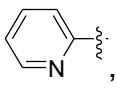
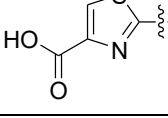
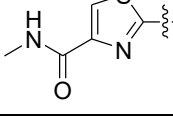
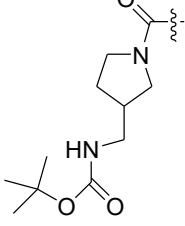
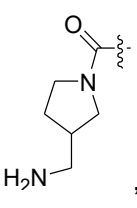
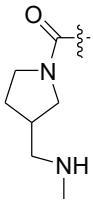
[00185] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em

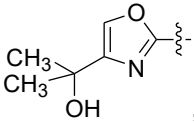
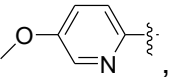
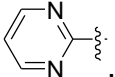
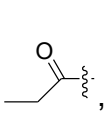
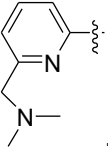
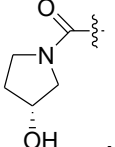
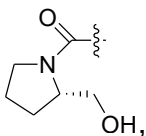
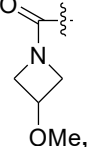
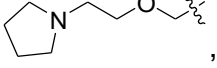
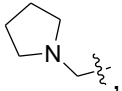
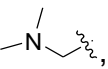
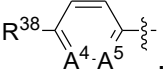
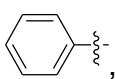
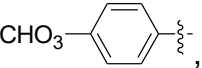
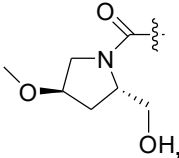
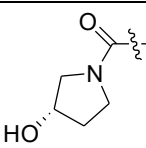
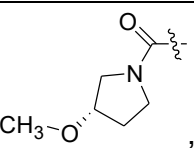
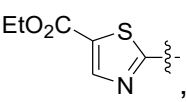
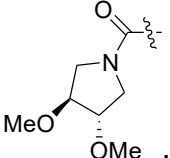
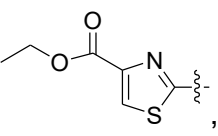
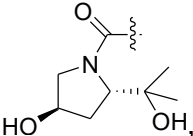
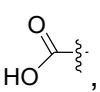
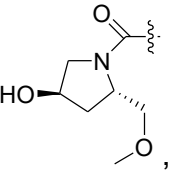
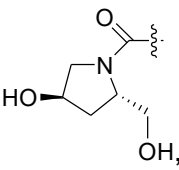
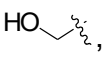
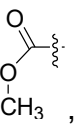
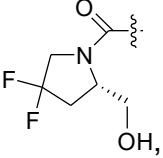
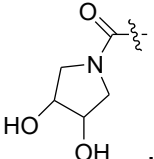
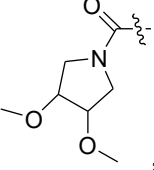
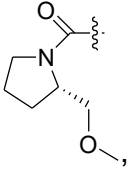
			
			
			
			
			
			

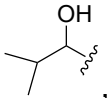
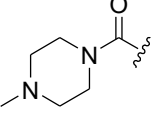
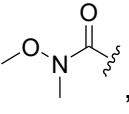
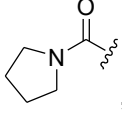
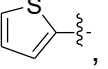
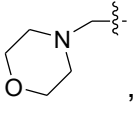
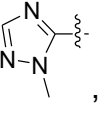
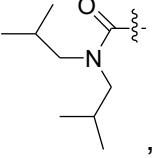
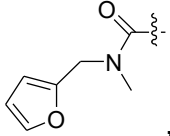
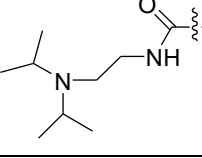
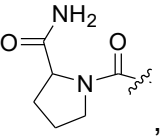
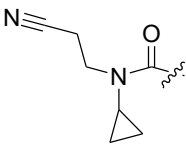
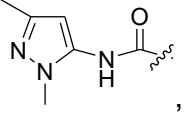
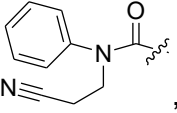
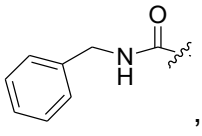
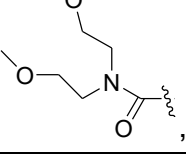
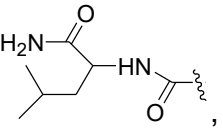
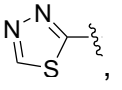
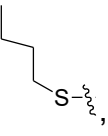
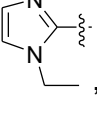
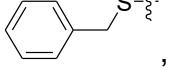
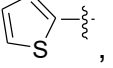
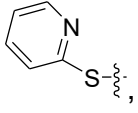
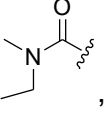
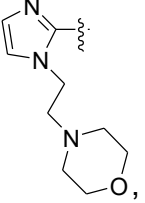
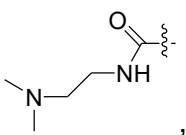
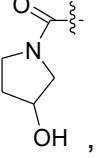
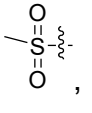
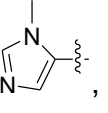
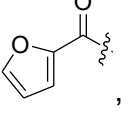
[00186] em que os membros do referido grupo são opcionalmente substituídas com 1 a 3 R^{38} .

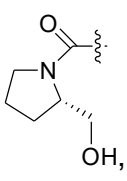
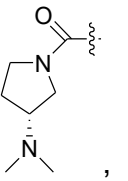
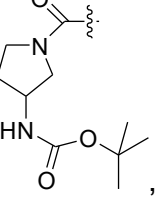
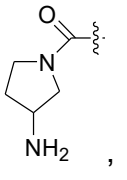
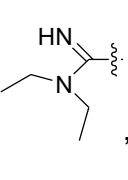
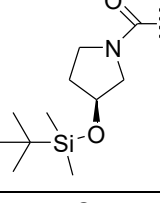
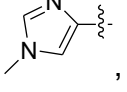
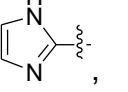
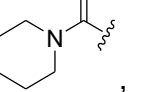
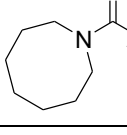
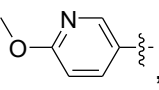
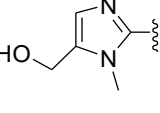
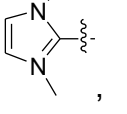
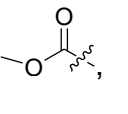
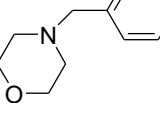
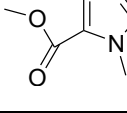
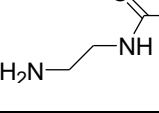
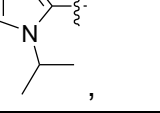
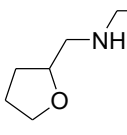
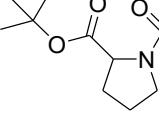
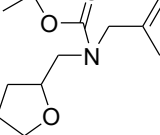
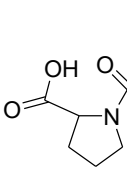
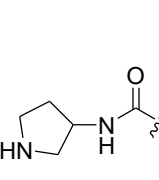
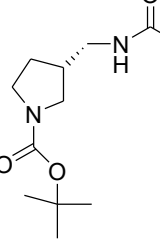
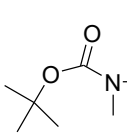
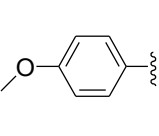
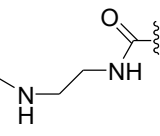
[00187] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em

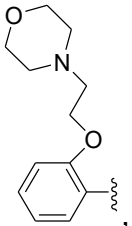
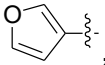
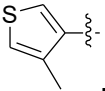
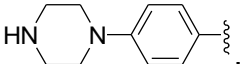
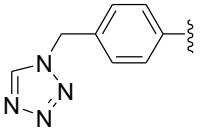
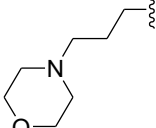
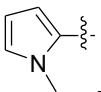
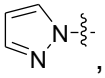
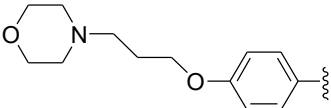
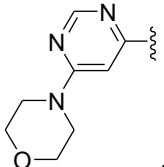
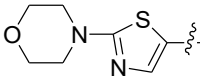
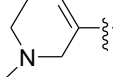
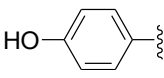
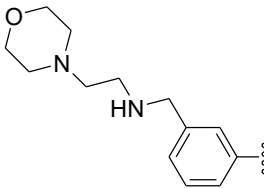
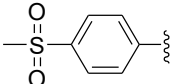
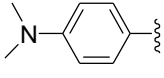
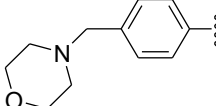
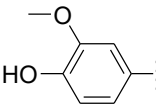
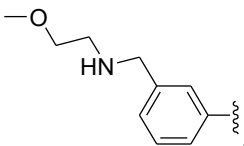
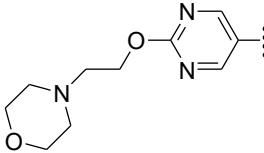
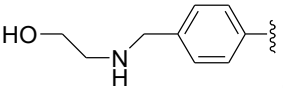
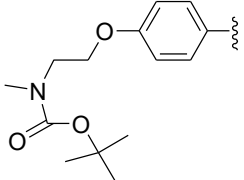
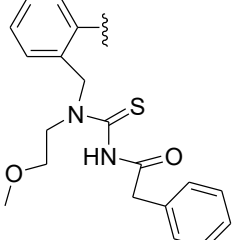
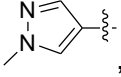
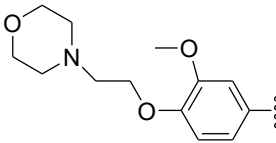
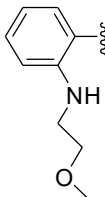
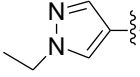
		
		
		
		
		

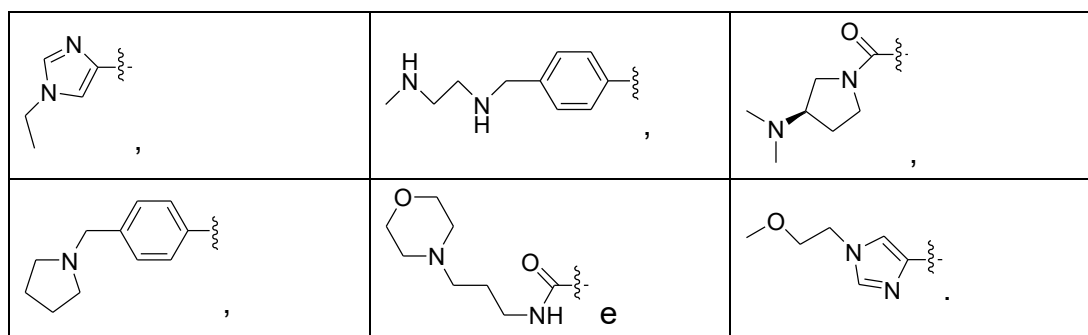
		
		
		
		
		
		
		
		
		



[00188] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^7 é selecionado do grupo consistindo em fenila e piridila, que são opcionalmente substituídas por 1 a 5 R^{38} .

[00189] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^1 , em que R^1 é - $C\equiv CH$ ou - $C\equiv C-(CR^{45}R^{46})_n-R^{46}$; em que

[00190] cada R^{45} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, uma (C_1-C_6) alquila e uma (C_3-C_8) cicloalquila;

[00191] R^{46} é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, - $N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$, - $N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$, - $N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$, - $N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$, - $N(R^{47})-SO_2R^{47}$, $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$, $-(CH_2)_nOR^{48}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-OC(O)R^{49}$, $-OC(O)OR^{49}$, $-C(O)NR^{47}R^{48}$, heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, - CF_3 , (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ e $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, e arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-CF_3$, (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ e $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

[00192] R^{47} e R^{48} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, heterociclila, $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, $-(CH_2)_nOR^{50}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$, $-C(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nR^{49}$, $-(CH_2)_nCN$, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-CF_3$, (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ heterociclila, $-(CH_2)_n$ heteroarila, $-SO_2R^{50}$ e -

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{49}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{heterociclila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{heteroarila}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, ou [00193] R^{47} e R^{48} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros;

[00194] R^{49} é selecionado do grupo consistindo em $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquila}$, heterocicil $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilenos}$, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilenos}$ em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, heteroaril $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilenos}$ em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$;

[00195] R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquila}$ e $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, ou

[00196] R^{50} e R^{51} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros.

[00197] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção,

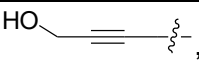
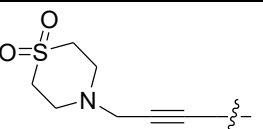
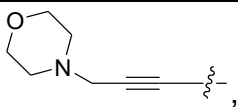
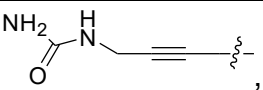
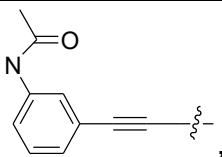
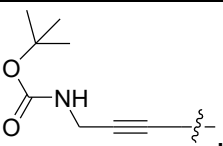
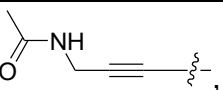
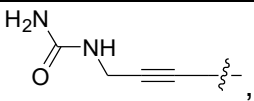
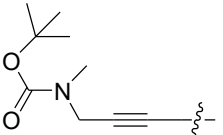
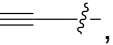
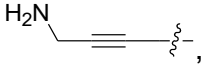
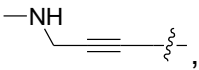
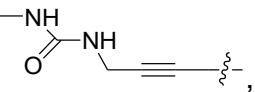
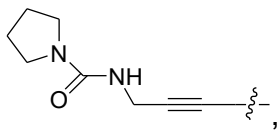
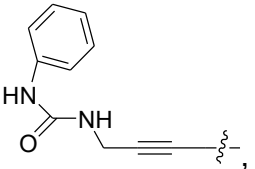
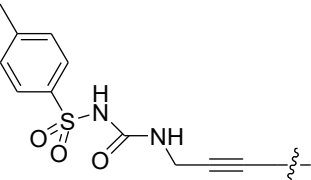
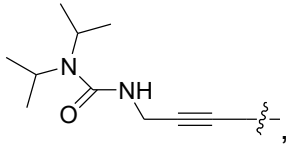
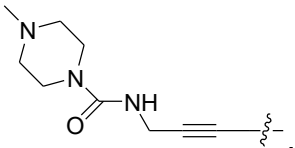
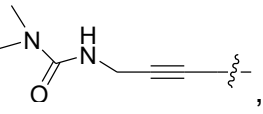
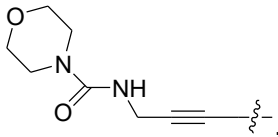
[00198] R^{46} é selecionado do grupo consistindo em $-\text{N}(\text{R}^{47})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{47})(\text{R}^{48})$, $-\text{N}(\text{R}^{47})-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{48}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$; em que

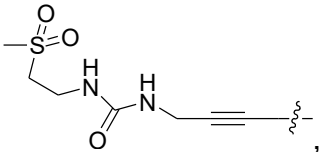
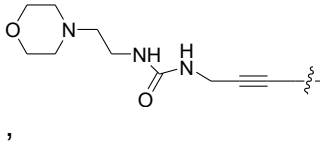
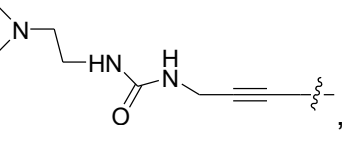
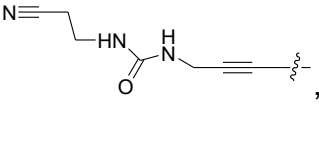
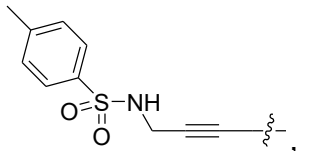
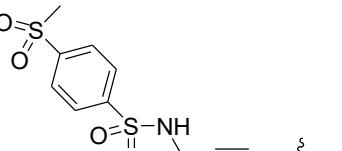
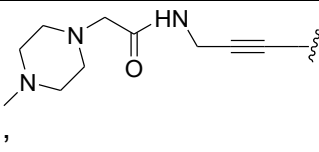
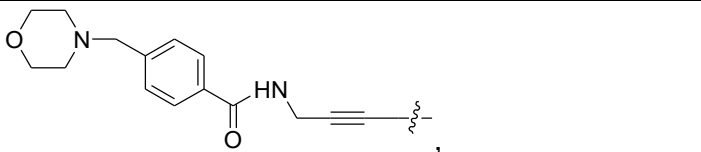
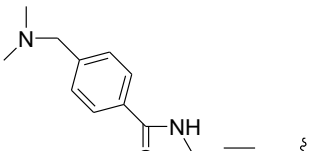
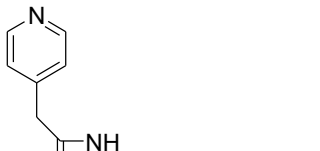
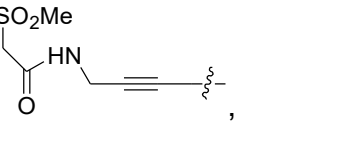
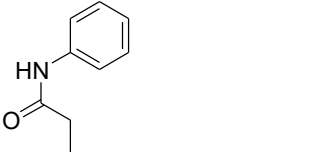
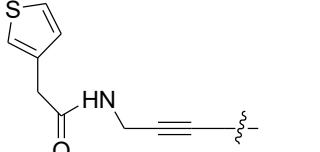
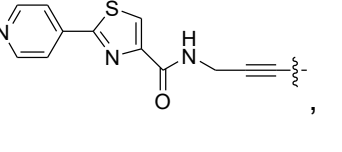
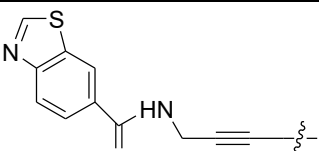
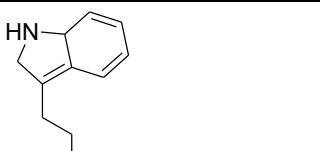
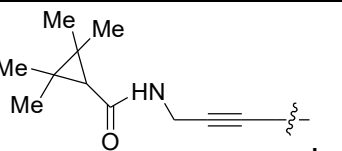
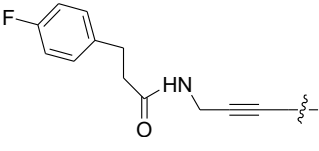
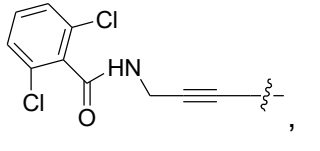
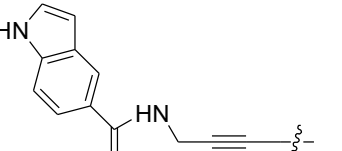
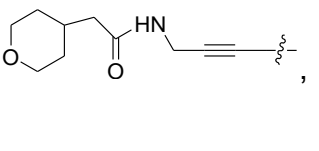
[00199] R^{47} e R^{48} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquila}$, heterociclila, -

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{49}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, ou R^{47} e R^{48} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros; e

[00200] R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, ou R^{50} e R^{51} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros.

[00201] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^1 é selecionado do grupo consistindo em

[00202] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^{21} , em que R^{21} é definido por $-(Z^{11})-(Z^{12})_m-(Z^{13})_{m1}$, em que

[00203] Z^{11} é heterociclila, quando m e m1 são 0, ou heterociclileno, quando ou m ou m1 é 1;

[00204] Z^{12} é selecionado do grupo consistindo em OC(O), OC(S) e C(O);

[00205] Z^{13} é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, aralquila, $N(H)R^{52}$, (C_1-C_3) alquila, $-OR^{52}$, halo, $S(O)_2R^{56}$, (C_1-C_3) hidroxialquila e (C_1-C_3) haloalquila;

[00206] m é 0 ou 1;

[00207] m1 é 0 ou 1;

[00208] R^{52} é selecionado do grupo consistindo em H, $-(CH_2)_qS(O)_2R^{54}$, $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{53}R^{53}$, (C_1-C_3) alquila, $-(CH_2)_qOR^{53}$, -

$C(O)R^{54}$ e $-C(O)OR^{53}$;

[00209] q é 0, 1, 2, 3 ou 4;

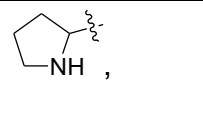
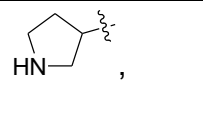
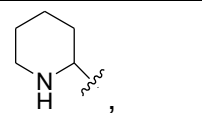
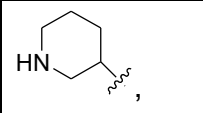
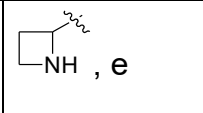
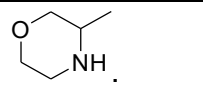
[00210] cada R^{53} é independentemente (C_1-C_3) alquila;

[00211] R^{54} é (C_1-C_3) alquila ou $N(H)R^{53}$; e

[00212] R^{56} é selecionado do grupo consistindo em NH_2 , (C_1-C_3) alquila e OR^{52} .

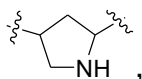
[00213] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é a heterociclila e m e m1 são cada qual 0.

[00214] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é a heterociclila e m é 0 e n é 0, onde o grupo heterociclila é selecionado do grupo consistindo em

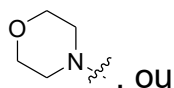
[00215] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é heterociclileno, Z^{12} é $OC(O)$, m é 1, m1 é 1 e Z^{13} é heterociclila.

[00216] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é



[00217] Z^{12} é $OC(O)$, e

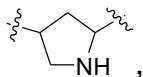
[00218] Z^{13} é



[00219] Z^{13} é $N(H)R^{52}$, em que R^{52} é (C_1-C_3) alquila.

[00220] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção Z^{11} é heterociclileno, Z^{12} é $C(O)$ e m é 1, m1 é 1 e Z^{13} é (C_1-C_3) haloalquila.

[00221] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é

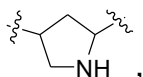


[00222] Z^{12} é C(O), e

[00223] Z^{13} é (C₁-C₃)haloalquila, preferivelmente -CF₃.

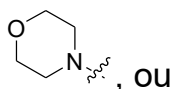
[00224] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é heterociclileno, m é 0, m₁ é 1 e Z^{13} é heterociclila.

[00225] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z^{11} é



[00226] m é 0, e

[00227] Z^{13} é



[00228] Z^{13} é (C₁-C₃)alquila, ou

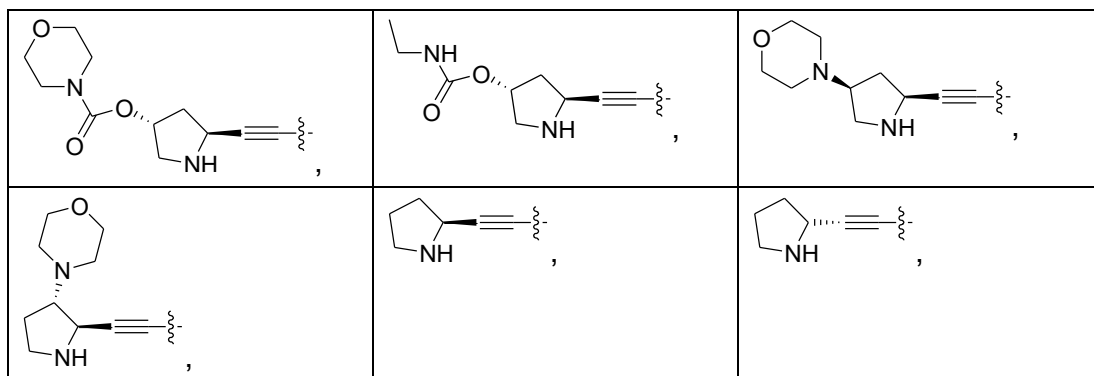
[00229] Z^{13} é -OH, ou

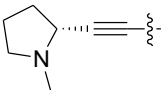
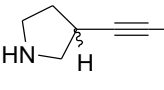
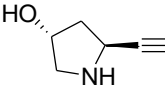
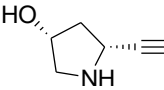
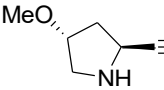
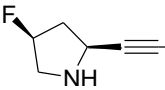
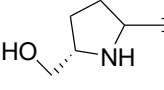
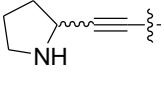
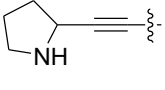
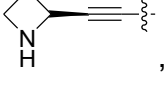
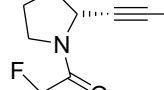
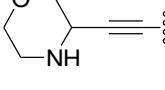
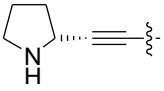
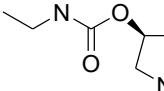
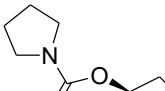
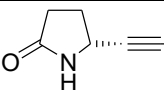
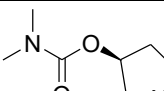
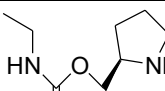
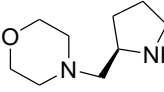
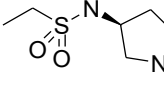
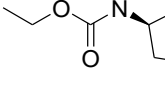
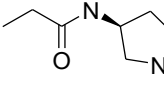
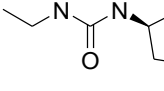
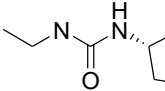
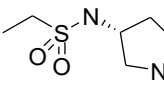
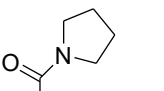
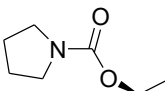
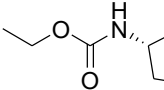
[00230] Z^{13} é -OR⁵², em que R⁵² é (C₁-C₃)alquila, preferivelmente -CH₃ ou

[00231] Z^{13} é halo, preferivelmente -F, ou

[00232] Z^{13} é (C₁-C₃)hidroxialquila, preferivelmente -CH₃OH.

[00233] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R²¹ é selecionado do grupo consistindo em



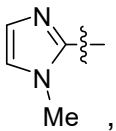
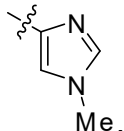
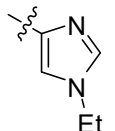
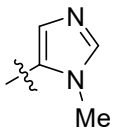
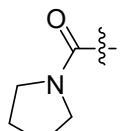
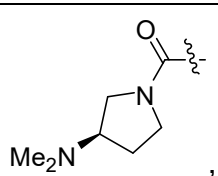
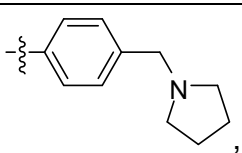
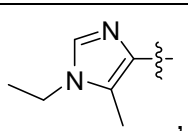
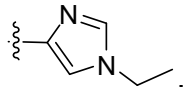
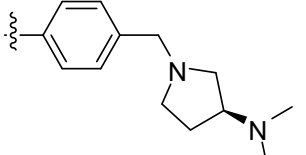
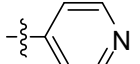
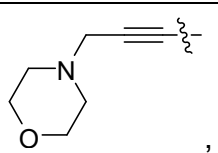
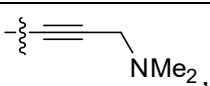
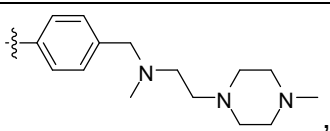
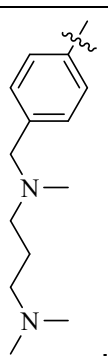
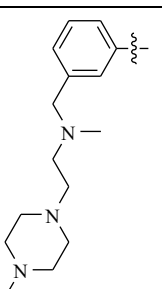
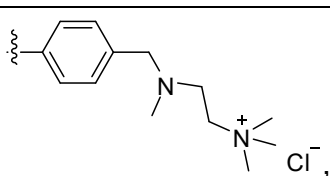
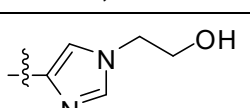
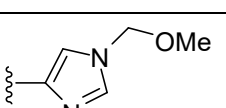
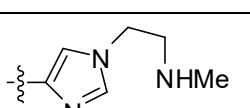
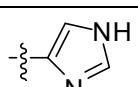
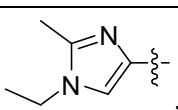
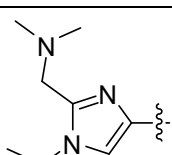
[00234] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção em que D é definido pelo grupo R²¹, o grupo heterocíclico ou heterociclila é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquilsufanila, (C₁-C₆)alquilsulfenila, (C₁-C₆)alquilsulfonila, oxo, hidroxila, mercapto, amino opcionalmente substituída por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituída por alquila, alquilcarboxiamida, carboxiamida, aminossulfonila

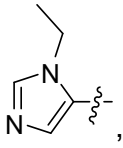
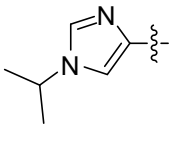
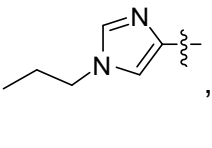
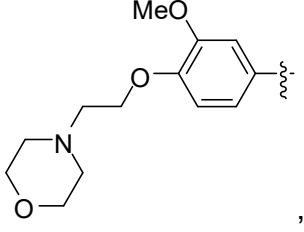
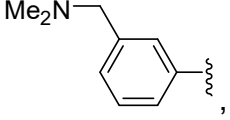
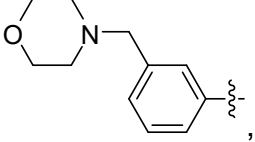
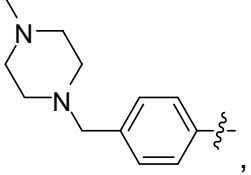
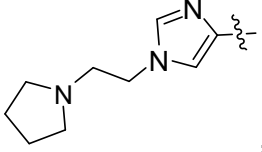
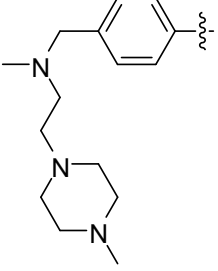
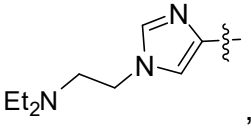
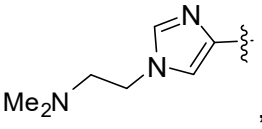
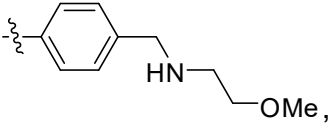
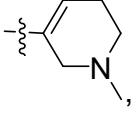
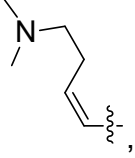
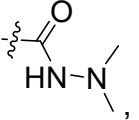
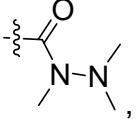
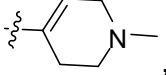
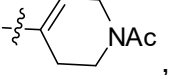
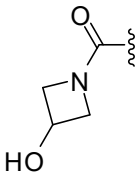
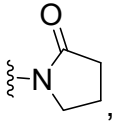
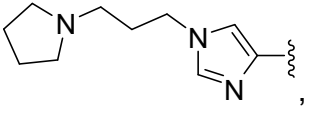
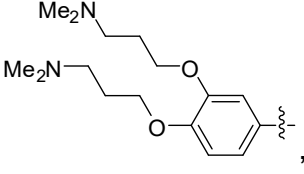
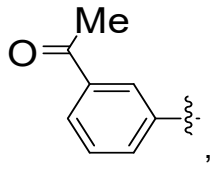
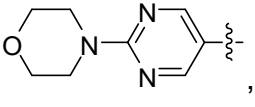
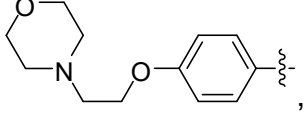
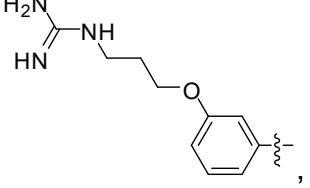
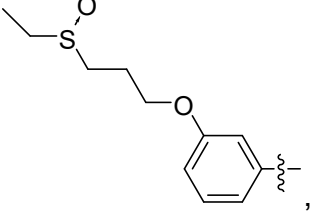
opcionalmente substituída por alquila, ureído, arilureia, ariltiourea, alquilureia, cicloalquilureia, sulfonilureia, nitro, ciano, halo, arila, aralquila, heteroarila e (C₁-C₆)perfluoroalquila. Um tal anel pode ser opcionalmente fundido a um ou mais outros anéis "heterocíclico" ou anéis cicloalquila. Preferidos exemplos de porções "heterocíclicas" incluem, porém não são limitados a tetra-hidrofuranila, piranila, 1,4-dioxanoíla, 1,3-dioxanila, piperidinila, piperazinila, 2,4-piperazinadionila, pirrolidinila, pirrolidinon-2-ila, pirrolidinon-3-ila, pirrolidinon-4-ila, pirrolidinon-5-ila, imidazolidinila, pirazolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetra-hidrotiopiranila, tetra-hidrotiofenila, e similares

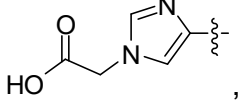
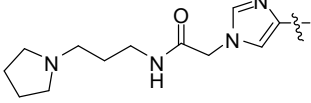
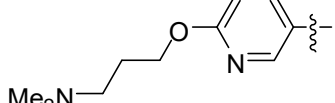
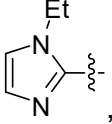
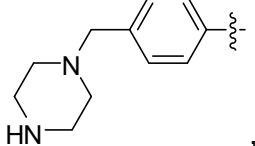
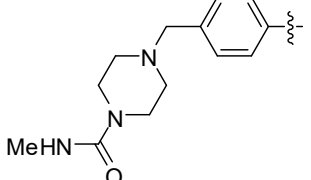
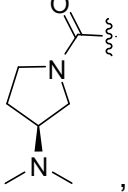
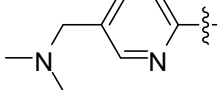
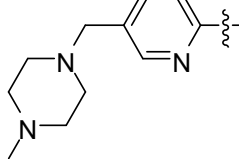
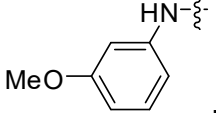
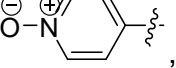
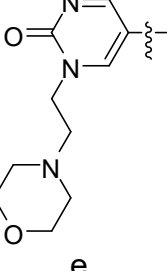
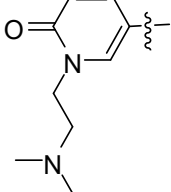
[00235] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção em que D é definido pelo grupo R²¹, o grupo heterociclileno é opcionalmente substituído com substituintes selecionados do grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquilsufanila, (C₁-C₆)alquilsulfenila, (C₁-C₆)alquilsulfonila, oxo, hidroxila, mercapto, amino opcionalmente substituída por alquila, carbóxi, carbamoíla opcionalmente substituída por alquila, alquilcarboxiamida, carboxiamida, aminossulfonila opcionalmente substituída por alquila, ureído, arilureia, ariltiourea, alquilureia, cicloalquilureia, sulfonilureia, nitro, ciano, halo e (C₁-C₆)perfluoroalquila, múltiplos graus de substituição sendo permitidos. Um tal anel pode ser opcionalmente fundido a uma ou mais anéis de benzeno ou a um ou mais det al. anéis "heterocíclicos" ou anéis cicloalquila. Os exemplos preferidos de "heterociclileno" incluem, porém não são limitados a tetra-hidrofuran-2,5-di-ila, morfolina-2,3-di-ila, piran-2,4-di-ila, 1,4-dioxano-2,3-di-ila, 1,3-dioxano-2,4-di-ila, piperidina-2,4-di-ila, piperidina-1,4-di-ila, pirrolidina-1,3-di-ila, pirrolidinon-2,3-Di-ila, pirrolidinon-2,4-Di-ila, pirrolidinon-2,5-Di-ila, pirrolidinon-3,4-Di-ila, pirrolidinon-3,5-Di-ila, pirrolidinon-4,5-Di-ila,

morfolina-2,4-di-Di-ila, e similares.

[00236] Em uma modalidade preferida da presente invenção, D é selecionado do grupo consistindo em

H,		
		
		
		
		
		
		
		

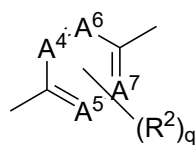
		
		
		
		
		
		
		
		
		

[00237] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z é selecionado do grupo consistindo em -O-, -S-, -S(O)₀₋₂ e -NR⁵-, em que R⁵ é selecionado do grupo consistindo em H, uma (C₁-C₅)acila opcionalmente substituída e C₁-C₆ alquil-O-C(O), em que C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída.

[00238] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Z é -O-.

[00239] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Ar é um grupo da fórmula C,

**C**

[00240] em que,

[00241] A^4 , A^5 , A^6 e A^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em N e $-\text{CH}_2-$, com a condição de que não mais do que dois de A^4 , A^5 , A^6 e A^7 possam ser N;

[00242] R^2 em cada ocorrência é independentemente selecionada do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquiltio, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{arila}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{heteroarila}$, $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (arila), $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (heteroarila), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-T}^2$, em que T^2 é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, $-\text{NH}_2$, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila são opcionalmente substituídas; e

[00243] R^3 selecionado do grupo consistindo em -H e R^4 ;

[00244] R^4 é selecionado do grupo consistindo em uma ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma heterociclilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00245] R^3 e R^4 , tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, que opcionalmente contém pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P; e

[00246] q é um número inteiro de 0 a 4.

[00247] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Ar é selecionado do grupo consistindo em

fenila, pirazina, piridazina, pirimidina e piridina, em que cada uma das referidas fenila, pirazina, piridazina, pirimidina e piridina são opcionalmente substituídas com entre zero e quatro R^2 .

[00248] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Ar é fenila, opcionalmente substituída por entre zero e quatro R^2 .

[00249] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Ar é fenila, substituída com entre zero e quatro halo.

[00250] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, G é um grupo B-L-T, em que

[00251] B é selecionado do grupo consistindo em ausente, $-N(R^{13})-$, $-N(SO_2R^{13})-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}$ e $-C(=O)-$;

[00252] L é selecionado do grupo consistindo em ausente, $-C(=S)N(R^{13})-$, $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-$, $-C(=O)C_{1-2}alquil-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C_{1-2}alquil-C(=O)-$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)N(R^{13})-$, $-C_{0-4}alquilenos$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)OR^3-$, $-C(=NR^{14})-C_{0-1}alquil-C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)C_{0-1}alquil-C(=O)-$ e uma heterociclila de quatro a seis membros opcionalmente substituída contendo entre um e três heteroátomos anulares incluindo pelo menos um nitrogênio, em que uma alquila dos grupos L anteriormente mencionados é opcionalmente independentemente substituída com um ou dois de H, $(C_1-C_6)alquila$, halo, ciano ou nitro, em que a $(C_1-C_6)alquila$ é opcionalmente substituída ; e

[00253] T é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-R^{13}$, $-C_{0-4}alquila$, $-C_{0-4}alquil-Q$, $-O-C_{0-4}alquil-Q$, $-C_{0-4}alquil-O-Q$, $-N(R^{13})C_{0-4}alquil-Q$, $-SO_2C_{0-4}alquil-Q$, $-C(=O)C_{0-4}alquil-Q$, $-C_{0-4}alquil-N(R^{13})Q$ e $-C(=O)N(R^{13})-C_{0-4}alquil-Q$, em que cada $C_{0-4}alquila$ é opcionalmente substituída;

[00254] R^{13} é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-CN$, $-NO_2$, -

NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂ (CH₂)₀₋₄-T², uma C₁-4 alquilcarbonila opcionalmente substituída, e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

[00255] dois R¹³, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são ligados, podem combinar para formar um heteroalíclico opcionalmente substituído por entre um e quatro de R⁶⁰, em que o heteroalíclico pode ter até quatro heteroátomos anulares, e o heteroalíclico pode ter uma arila ou heteroarila fundida a ele, em cujo caso a arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um adicional de um a quatro de R⁶⁰;

[00256] R¹⁴ é selecionado do grupo -H, -NO₂, -NH₂, -N(R³)R⁴, -CN, -OR³, uma (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, uma heteroalíclicilalquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma arilalquila opcionalmente substituída e um heteroalíclico opcionalmente substituído,

[00257] cada R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;

[00258] R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-C₆)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma heterociclilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00259] R³ e R⁴, tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete

membros opcionalmente substituída, a heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída opcionalmente contendo pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

[00260] R^{60} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, uma (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída, uma arila opcionalmente substituída, uma heteroarilalquila opcionalmente substituída e uma arilalquila opcionalmente substituída;

[00261] dois R^{60} , quando ligados a um carbono não-aromático, podem ser oxo;

[00262] Q é um sistema de anel de cinco a dez membros, opcionalmente substituído por entre zero e quatro de R^{20} ; e

[00263] R^{20} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁-4 alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁-4 alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁-4 alquila em que o C₁-C₄ alquila pode ser opcionalmente substituída por C₁-4 alcóxi e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas.

[00264] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, G é selecionado do grupo consistindo em

[00265] em que R^{13} , R^{14} , Q e R^3 são como acima definido;

[00266] qualquer grupo metileno é independente e opcionalmente substituído por R^{25} , em que

[00267] R^{25} é selecionado do grupo consistindo em halogênio, trihalometila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3$, R^4 , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, uma arila opcionalmente substituída, uma arila equila opcionalmente substituída, uma heteroarilaquila opcionalmente substituída, e uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila opcionalmente substituída,

[00268] dois R^{25} , juntamente com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados, podem combinar para formar um alicíclico ou heteroalícíclico de três a sete membros, e

[00269] dois R^{25} , em um carbono único podem ser oxo;

[00270] R^9 é selecionado do grupo consistindo em a C_{1-6} alquila na qual um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por $-R^{24}$, $-T^1-R^{15}$, ou $-NR^{16}R^{17}$, uma porção de $-N(R^{18})(R^{19})$ e um grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado que é opcionalmente substituído por uma C_{1-6} alquila, um C_{1-6} alcóxi, um átomo de halogênio, nitro, uma trifluorometila, uma C_{1-6} alcóxicarbonila, ciano, uma ciano C_{1-6} alquila, um C_{1-6} alquiltio, um fenóxi, uma acetila, ou um anel heterocíclico de cinco ou seis membros saturado ou insaturado em que, quando o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros é substituído por dois C_{1-6} alquila, os grupos alquila podem combinar-se um com o outro para formar uma cadeia alquilenos, ou o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros pode ser um grupo bicíclico condensado com outro grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado,

[00271] em que

[00272] T^1 é selecionado do grupo consistindo em $-O-$, $-S-$ e $-NH-$;

[00273] R^{21} representa um grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado ;

[00274] R^{15} , R^{16} , e R^{17} , que podem ser iguais ou diferentes, representam uma C_{1-6} alquila ou um grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado; em que grupo carbocíclico ou heterocíclico três a oito membros representado por R^{21} , R^{15} , R^{16} , e R^{17} é opcionalmente substituído por uma C_{1-6} alquila, uma C_{1-6} alcóxi, um átomo de halogênio, nitro, uma trifluorometila, um C_{1-6} alcóxicarbonila, uma ciano, uma ciano C_{1-6} alquila, uma C_{1-6} alquiltio, uma fenóxi, uma acetila, ou um anel heterocíclico de cinco ou seis membros saturado ou insaturado; e em que quando o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito

membros é substituído por dois grupos C₁₋₆ alquila, os dois grupos alquila podem combinar-se um com o outro para formar uma cadeia de alquilenos; e em que o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros pode ser um grupo bicíclico condensado com outro grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado; e

[00275] R¹⁸ e R¹⁹, que podem ser iguais ou diferentes, representam (1) um átomo de hidrogênio, (2) uma C₁₋₆ alquila que é opcionalmente substituída por um C₁₋₆ alcóxi, uma C₁₋₆ alquiltio, ou grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros saturado ou insaturado em que o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros é opcionalmente substituído por uma C₁₋₆ alquila, um C₁₋₆ alcóxi, um átomo de halogênio, nitro, uma trifluorometila, uma C₁₋₆ alcóxi carbonila, ciano, uma ciano C₁₋₆ alquila, um C₁₋₆ alquiltio, um fenóxi, uma acetila, ou um anel heterociclila de cinco ou seis membros saturado ou insaturado e em que quando o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros é substituído por dois grupos C₁₋₆ alquila, os dois grupos alquila podem combinar-se um com o outro para formar uma cadeia de alquilenos, ou o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros pode ser um grupo bicíclico condensado com outro grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros, saturado ou insaturado, ou (3) o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros, saturado ou insaturado que é opcionalmente substituído por uma C₁₋₆ alquila, um C₁₋₆ alcóxi, um átomo de halogênio, nitro, uma trifluorometila, uma C₁₋₆ alcóxi carbonila, ciano, uma ciano C₁₋₆ alquila, um C₁₋₆ alquiltio, um fenóxi, uma acetila, ou um anel heterociclila de cinco ou seis membros saturado ou insaturado e em que, quando o grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros é substituído por dois grupos C₁₋₆ alquila, os dois grupos alquila podem combinar-se um com o outro para formar uma cadeia alquilenos, ou o

grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros pode ser um grupo bicíclico condensado com outro grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a oito membros, saturado ou insaturado;

[00276] X e X¹ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₆ alquila, ou

[00277] X e X¹ juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam uma C₃-C₄ cicloalquila;

[00278] E é selecionado do grupo consistindo em -O-, -N(R¹³)-, -CH₂- e -S(O)₀₋₂;

[00279] M é selecionado do grupo consistindo em -O-, -N(R¹³)-, -CH₂- e -C(=O)N(R¹³);

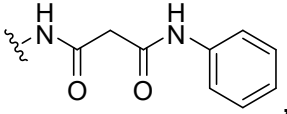
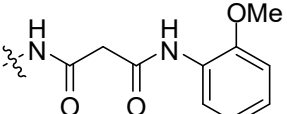
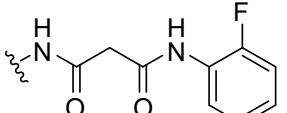
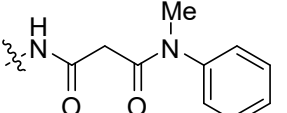
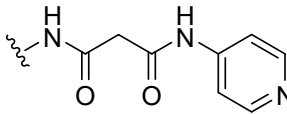
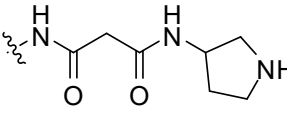
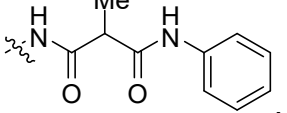
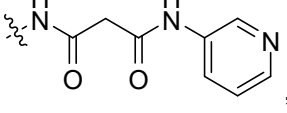
[00280] M¹ representa -C(R²⁶)(R²⁷)-, em que

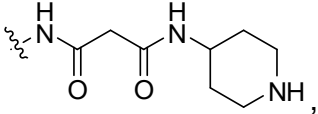
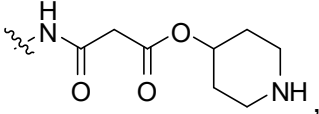
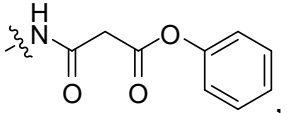
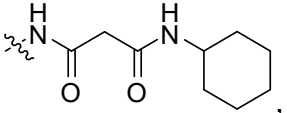
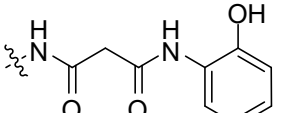
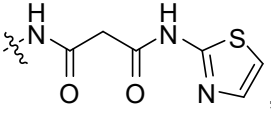
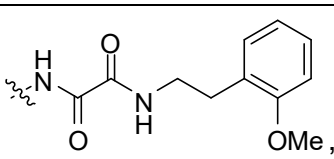
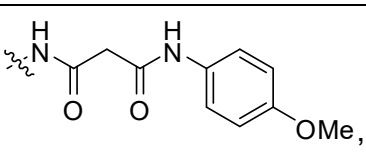
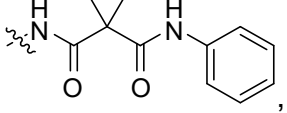
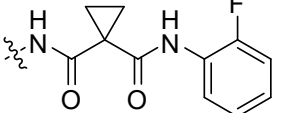
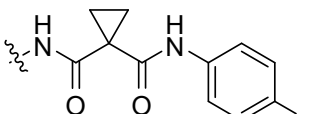
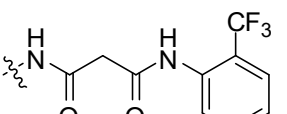
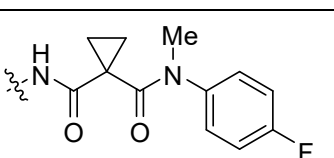
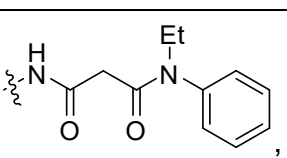
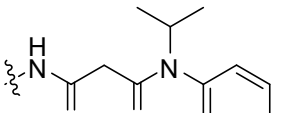
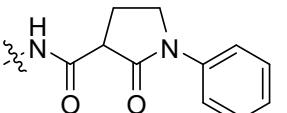
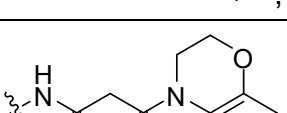
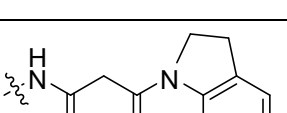
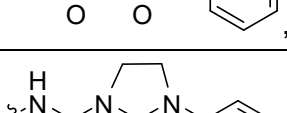
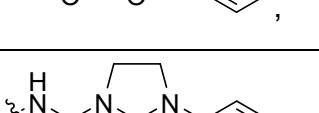
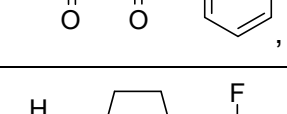
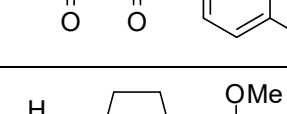
[00281] R²⁶ e R²⁷ são independentemente selecionados do grupo consistindo em um átomo de hidrogênio, uma C₁₋₄ alquila, uma C₁₋₄ alcóxi e -N(R¹²), em que

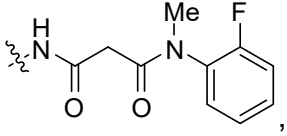
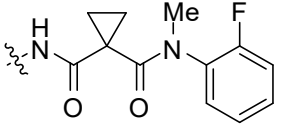
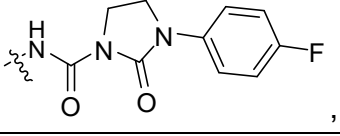
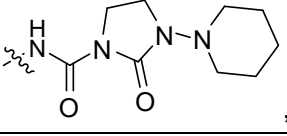
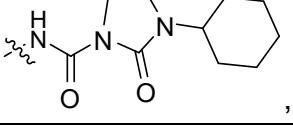
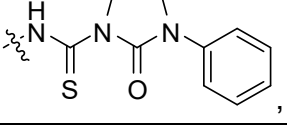
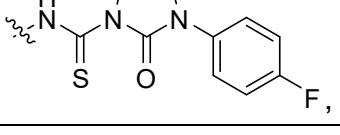
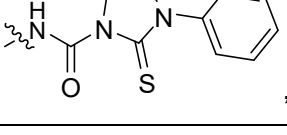
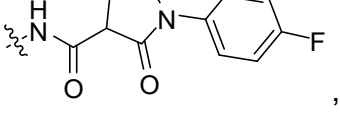
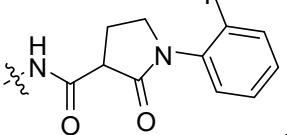
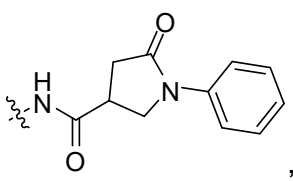
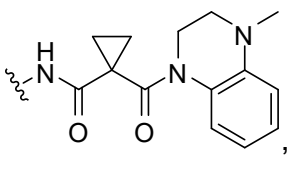
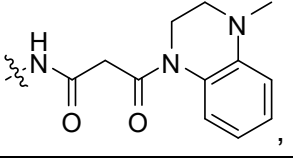
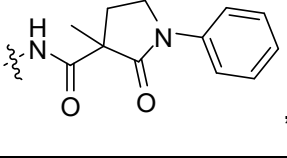
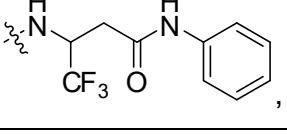
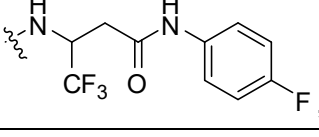
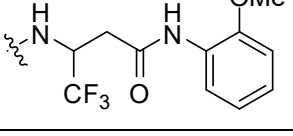
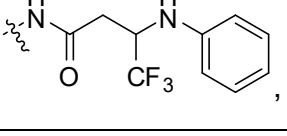
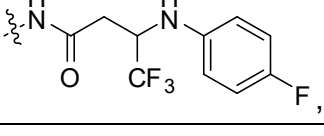
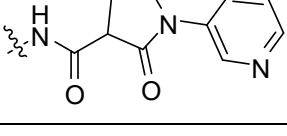
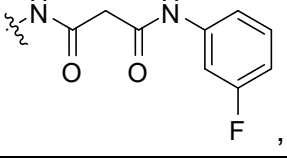
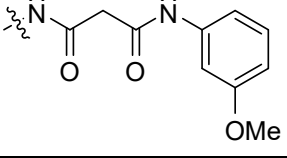
[00282] R¹² é um átomo de hidrogênio ou uma C₁₋₄ alquila; e

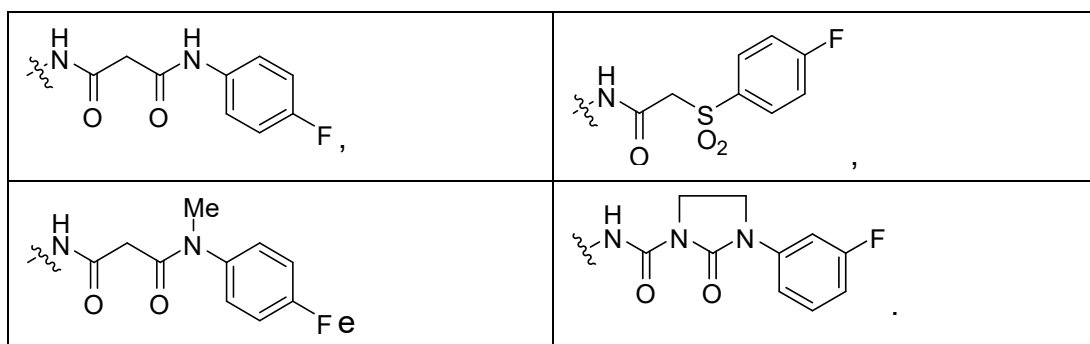
[00283] cada V é independentemente selecionado do grupo consistindo em =N- e =C(H)-.

[00284] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, G é selecionado do grupo consistindo em



[00285] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, o grupo alquila opcionalmente substituído representado por R^9 preferivelmente representa $-(CH_2)_p-R^{24}$, $-(CH_2)_p-T-R^{15}$, ou $-(CH_2)_p-NR^{16}R^{17}$ em que p é um número inteiro de 1 a 6 e R^{24} , R^{15} , R^{16} , e R^{17} são como acima definido.

[00286] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção em $-N(R^{18})(R^{19})$ representado por R^9 , preferivelmente, R^{18} representa um átomo de hidrogênio ou C_{1-6} alquila, e R^{19} representa C_{1-6} alquila que é opcionalmente substituída por um grupo carbocíclico ou heterocíclico de cinco ou seis membros saturado ou insaturado opcionalmente substituído; ou um grupo carbocíclico ou heterocíclico de cinco ou seis membros saturado ou insaturado opcionalmente substituído.

[00287] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, exemplos preferidos de R^9 incluem, porém não são limitados a, benzila, fluorobenzila, difluorobenzila, clorobenzila, metilbenzila, metoxibenzila, anilina, fluoroanilino, difluoroanilino, cloroanilino, metilanilino, metoxianilino, naftila, tienil-2-il-metila e tienil-3-il-metila.

[00288] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, exemplos de R^{19} incluem fenila, fluorofenila, difluorofenila, clorofenila, metilfenila, metoxifenila, piridila, isoxazolila e quinolila.

[00289] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, G é selecionado do grupo consistindo em :

[00290] em que cada metileno em qualquer uma das fórmulas acima, exceto aquelas em um anel representado, é independente e

opcionalmente substituído por R^{25} ;

[00291] R^{25} é selecionado do grupo consistindo em halogênio, trihalometila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, uma arila opcionalmente substituída, uma arilaequila opcionalmente substituída, uma heteroarilalquila opcionalmente substituída, e uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila opcionalmente substituída,

[00292] dois R^{25} , juntamente com o carbono ou carbonos aos quais eles estão ligados, podem combinar-se para formar um alicíclico ou heteroalicíclico de três a sete membros;

[00293] R^5 é $-\text{H}$ ou uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila opcionalmente substituída;

[00294] R^{10} é uma azolila, em que uma ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por uma porção selecionada do grupo consistindo em um halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, trihalometila, nitro, amino opcionalmente independentemente substituídos por um ou dois de C_{1-4} alquila, uma C_{1-4} alcoxicarbonil C_{1-4} alquila, uma C_{1-4} alquilcarbonila e uma C_{3-5} cíclico alquila;

[00295] X e X^1 são independentemente selecionados do grupo consistindo em $-\text{H}$, halogênio, ciano, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou

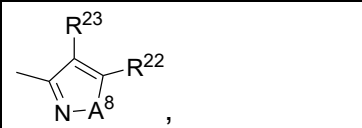
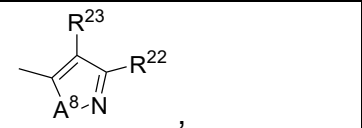
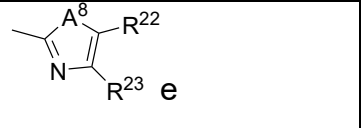
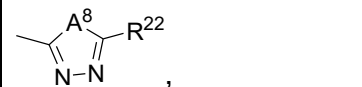
[00296] X e X^1 tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam a $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila;

[00297] E é selecionado do grupo consistindo em $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})-$, $-\text{CH}_2-$ e $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

[00298] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, um grupo metileno entre dois grupos carbonila é mono- ou dissustituído com ou uma $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila opcionalmente substituída ou um espirociclo opcionalmente substituído.

[00299] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo

com a presente invenção, R^{10} é selecionado do grupo consistindo em

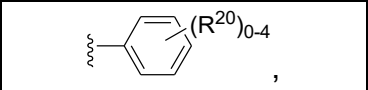
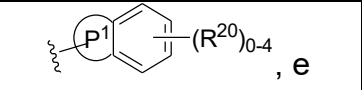
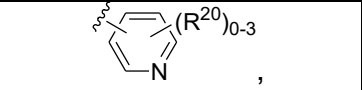
		
		

[00300] em que A^8 é selecionado do grupo consistindo em $-O-$, $-S-$ e $-NH-$; e

[00301] R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados do grupo consistindo em $-H$, halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, trihalometila, nitro, amino opcionalmente independentemente substituídos por um ou dois de C_{1-4} alquila, a C_{1-4} alcóxicarbonil C_{1-4} alquila, a C_{1-4} alquilcarbonila e a C_{3-5} alquila cíclica.

[00302] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, R^{10} é uma azolila opcionalmente substituída selecionada do grupo consistindo em imidazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, e 1,3,4-oxadiazolila.

[00303] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Q é selecionado do grupo consistindo em

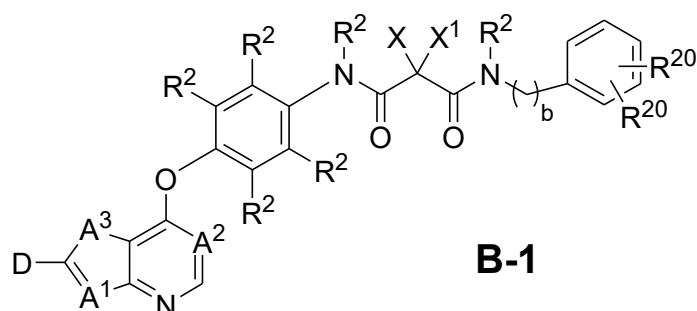
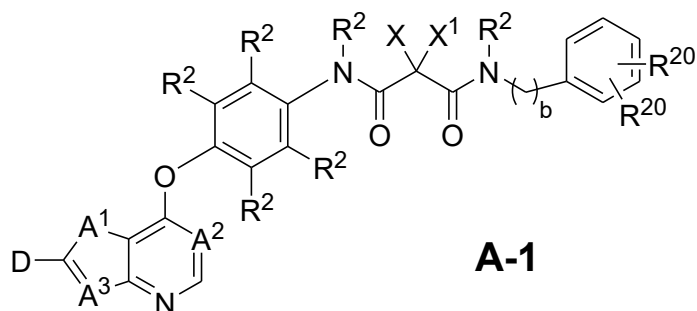
[00304] em que P^1 é um anel de cinco a sete membros, incluindo os dois átomos de carbono compartilhados do anel aromático ao qual P^1 é fundido, e em que P^1 opcionalmente contém entre um a três heteroátomos.

[00305] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, Q é selecionado do grupo consistindo em fenila, naftila, 1,2, 3,4-tetra-hidronaftila, indanila, benzodioxanila, benzofuranila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroisoquinolila, pirrolila, pirazolila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, tetra-hidropiridinila, piridinila, pirazinila,

pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxazolidinila, triazolila, isoxazolila, isoxazolidinila, tiazolila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, indolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octra-hidroindolila, octra-hidroisoindolila, quinolila, isoquinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, tienila, benzotienila, e oxadiazolila; cada opcionalmente substituído por entre um a quatro de R^{20} , em que

[00306] cada R^{20} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁₋₄ alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁₋₄ alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁₋₄ alquila, em que C₁-C₄ alquila pode ser opcionalmente substituída por C₁₋₄ alcóxi e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHET e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas.

[00307] Em uma modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, os compostos são representados pelas fórmulas A-1 e B-1:



[00308] e sais farmacologicamente aceitáveis e complexos destes, em que

[00309] D é selecionado do grupo consistindo em R⁷, R¹ e R²¹, em que

[00310] R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(=O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR⁴²R⁴³, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR⁴²R⁴³, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(heterociclila), -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -C(O)(heteroarila), -Y-(C₆-C₁₀ arila), -Y-(heteroarila), -Y-(heterociclila de 5 a 10 membros), -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -SO₂NR⁴²R⁴³, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, -(C₁-C₄)fluoroalquila, -(C₁-C₄)fluoroalcóxi, -(CZ³Z⁴)_aCN, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6, e os grupos R⁷ anteriormente mencionados diferente de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R³⁸, ou R⁷ é uma porção selecionada do grupo consistindo em -(CZ³Z⁴)_a-arila, -(CZ³Z⁴)_a-heterociclo, (C₂-C₆)alquinila, -

$(CZ^3Z^4)_a-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^3Z^4)_a-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, (C_2-C_6) alquenila e (C^1-C^6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^2 independentemente selecionados, onde a é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ^3Z^4 podem ser iguais ou diferentes; em que

[00311] cada R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -arila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquenila, e (C_1-C_6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^3 independentemente selecionados, onde u é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ^5Z^6 podem ser iguais ou diferentes, ou

[00312] R^{6a} e R^{6b} tomados juntamente com os átomos adjacentes formam um heterociclo;

[00313] cada Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C_1-C_6) alquila, ou

[00314] cada Z^3 e Z^4 , ou Z^5 e Z^6 são selecionados juntos para formar um carbociclo, ou

[00315] dois grupos Z^3 sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[00316] cada Y^2 e Y^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, tetrazolila, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -morfolino, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_6) haloalquenila, (C_2-C_6) haloalquinila, $(C_1-$

C_6)haloalcóxi, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ cicloalquenila, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r$ -arila e $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r$ -heterociclo, em que

[00317] r é 1, 2, 3 ou 4;

[00318] X^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-S(O)_3-$;

[00319] Z^7 e Z^8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma alquila de 1 a 12 átomos de carbono, uma alquenila de 2 a 12 átomos de carbono, uma alquinila de 2 a 12 átomos de carbono, uma cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono, uma cicloalquenila de 5 a 8 átomos de carbono, uma arila de 6 a 14 átomos de carbono, um heterociclo de 5 a 14 átomos de anel, uma aralquila de 7 a 15 átomos de carbono, e uma heteroaralquila de 5 a 14 átomos de anel, ou

[00320] Z^7 e Z^8 juntos podem opcionalmente formar um heterociclo;

[00321] Z^9 e Z^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, F, a (C_1-C_{12}) alquila, a (C_6-C_{14}) arila, a (C_5-C_{14}) heteroarila, a (C_7-C_{15}) aralquila e a (C_5-C_{14}) heteroaralquila, ou

[00322] Z^9 e Z^{10} são tomados juntos para formar um carbociclo, ou

[00323] dois grupos Z^9 sobre átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um carbociclo; ou

[00324] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos átomos de carbono adjacentes podem ser tomados juntos para serem $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ ou $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$, ou

[00325] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos mesmos ou adjacentes átomos de carbono podem ser selecionados juntos para formar um carbociclo ou heterociclo; e em que

[00326] qualquer um dos substituintes acima mencionados compreendendo um grupo CH^3 (metila), CH_2 (metileno), ou CH (metina) que não é ligado a um grupo halogênio, SO ou SO_2 ou a um

átomo de N, O ou S opcionalmente transporta sobre o referido grupo um substituinte selecionado de hidróxi, halogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e uma -N[(C₁-C₄)alquila][(C₁-C₄)alquila];

[00327] R¹ é -C≡CH ou -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶;

[00328] cada R⁴⁵ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, a (C₁-C₆)alquila e a (C₃-C₈)cicloalquila;

[00329] R⁴⁶ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, -N(R⁴⁷)-C(O)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(S)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(O)-OR⁴⁸, -N(R⁴⁷)-C(O)-(CH₂)_n-R⁴⁸, -N(R⁴⁷)-SO₂R⁴⁷, -(CH₂)_nNR⁴⁷R⁴⁸, -(CH₂)_nOR⁴⁸, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -OC(O)R⁴⁹, -OC(O)OR⁴⁹, -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[00330] R⁴⁷ e R⁴⁸ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, heterociclila, -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, -(CH₂)_nOR⁵⁰, -(CH₂)_nC(O)R⁴⁹, -C(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nR⁴⁹, -(CH₂)_nCN, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, ou

[00331] R⁴⁷ e R⁴⁸, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros;

[00332] R⁴⁹ é selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila,

(C₃-C₈)cicloalquila, heterociclil(C₁-C₆)alquileno, aril(C₁-C₆)alquileno em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, heteroaril(C₁-C₆)alquileno em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[00333] R⁵⁰ e R⁵¹ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila e -C(O)R⁴⁵, ou

[00334] R⁵⁰ e R⁵¹, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros; e

[00335] R²¹ é o grupo definido por -(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}, em que

[00336] Z¹¹ é heterociclila, quando m e m1 são 0, ou heterociclileno, quando ou m ou m1 é 1;

[00337] Z¹² é selecionado do grupo consistindo em OC(O), OC(S) e C(O);

[00338] Z¹³ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, aralquila, N(H)R⁵², (C₁-C₃)alquila, -OR⁵², halo, S(O)₂R⁵⁶, (C₁-C₃)hidroxialquila e (C₁-C₃)haloalquila;

[00339] m é 0 ou 1;

[00340] m1 é 0 ou 1;

[00341] R⁵² é selecionado do grupo consistindo em H, -(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴, -(C₁-C₆) alquil- NR⁵³R⁵³ (C₁-C₃)alquila, -(CH₂)_qOR⁵³, -C(O)R⁵⁴ e -C(O)OR⁵³;

- [00342] q é 0, 1, 2, 3 ou 4;
- [00343] cada R⁵³ é independentemente (C₁-C₃)alquila;
- [00344] R⁵⁴ é (C₁-C₃)alquila ou N(H)R⁵³;
- [00345] R⁵⁶ é selecionado do grupo consistindo em NH₂, (C₁-C₃)alquila e OR⁵²;
- [00346] A¹ é selecionado do grupo consistindo em -CH₂-, -O-, -S-, -N(H)-, -N(C₁-C₆ alquil)-, -N-(Y-aril)-, -N-OMe, -NCH₂OMe e N-Bn;
- [00347] Y é uma ligação ou -(C(R¹¹)(H))_t-, em que t é um número inteiro de 1 a 6; e
- [00348] R¹¹ em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C₁-C₆ alquila, em que a C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída;
- [00349] A² é selecionado do grupo consistindo em N e CR, em que R é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, -CN, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila, em que a C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;
- [00350] A³ é selecionado do grupo consistindo em C-D e N;
- [00351] R² em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas; e
- [00352] cada R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;
- [00353] R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-

C₆)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma heterociclilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00354] R³ e R⁴, tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, que opcionalmente contém pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

[00355] X e X¹ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₆ alquila, ou

[00356] X e X¹ tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam a C₃-C₇ cicloalquila;

[00357] b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00358] R²⁰ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁₋₄ alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁₋₄ alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁₋₄ alquila em que o C₁-C₄ alquila pode ser opcionalmente substituída por C₁₋₄ alcóxi e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

[00359] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R⁷, em que R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, C₁-C₆ alquila, -

$C(O)NR^{42}R^{43}$, $-C(O)(C_6-C_{10}$ arila), $-C(O)(\text{heterociclila})$, $-C(O)(\text{heteroarila})$, $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y-(\text{heterociclila de 5 a 10 membros})$, $-Y-(\text{heteroarila})$, $-S\text{-arila}$, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-SO-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2-C_1-C_6$ alquila, $-Y-NR^{42}R^{43}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$ e $-CO_2R^{6a}$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de $-H$ e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

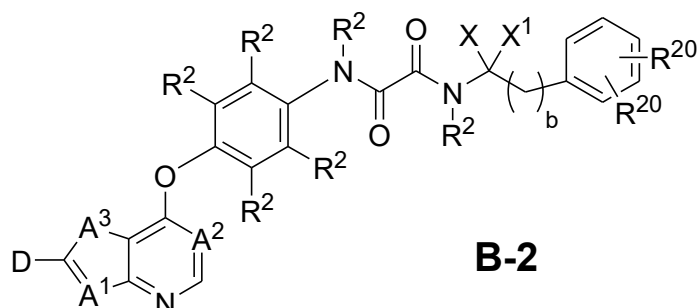
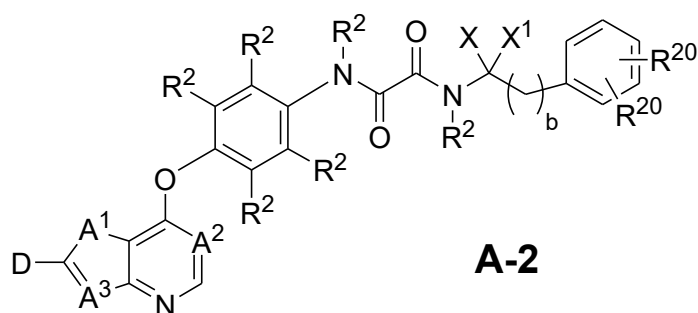
[00360] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y-(\text{heteroarila})$, $-C(O)(\text{heterociclila})$ e $-Y-NR^{42}R^{43}$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de $-H$ são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

[00361] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y-(\text{heteroarila})$, $-C(O)(\text{heterociclila})$ e $-Y-NR^{42}R^{43}$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de $-H$ são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

[00362] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em $-H$, $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y-(\text{heteroarila})$ e $-C(O)(\text{heterociclila})$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de $-H$ são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} .

[00363] Compostos preferidos de acordo com as fórmulas A-1 e B-1 têm grupos como definido nas modalidades preferidas da presente invenção.

[00364] Em modalidades preferidas dos compostos de acordo com a presente invenção, os compostos são representados pelas fórmulas A-2 e B-2:



[00365] e sais farmaceuticamente aceitáveis e complexos destes, em que

[00366] D é selecionado do grupo consistindo em R⁷, R¹ e R²¹, em que

[00367] R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(=O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR⁴²R⁴³, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR⁴²R⁴³, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(heterociclila), -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -C(O)(heteroarila), -Y-(C₆-C₁₀ arila), -Y-(heteroarila), -Y-(heterociclila de 5 a 10 membros), -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -SO₂NR⁴²R⁴³, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, -(C₁-C₄)fluoroalquila, -(C₁-C₄)fluoroalcóxi, -(CZ³Z⁴)_aCN, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6, e os grupos R⁷ anteriormente mencionados diferente de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R³⁸, ou R⁷ é uma porção selecionada do grupo consistindo em -(CZ³Z⁴)_a-arila, -(CZ³Z⁴)_a-heterociclo, (C₂-C₆)alquinila, -

$(CZ^3Z^4)_a-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^3Z^4)_a-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, (C_2-C_6) alquenila e (C^1-C^6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^2 independentemente selecionados, onde a é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ^3Z^4 podem ser iguais ou diferentes; em que

[00368] cada R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e a porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -arila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquenila, e (C_1-C_6) alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y^3 independentemente selecionados, onde u é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ^5Z^6 podem ser iguais ou diferentes, ou

[00369] R^{6a} e R^{6b} tomados juntamente com os átomos adjacentes formam um heterociclo;

[00370] cada Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C_1-C_6) alquila, ou

[00371] cada Z^3 e Z^4 , ou Z^5 e Z^6 são selecionados juntos para formar um carbociclo, ou

[00372] dois grupos Z^3 sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[00373] cada Y^2 e Y^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, tetrazolila, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -morfolino, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_6) haloalquenila, (C_2-C_6) haloalquinila, $(C_1-$

C_6)haloalcóxi, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ cicloalquenila, $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r$ -arila e $-X^6$ $(CZ^9Z^{10})_r$ -heterociclo, em que

[00374] r é 1, 2, 3 ou 4;

[00375] X^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-S(O)_3-$;

[00376] Z^7 e Z^8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma alquila de 1 a 12 átomos de carbono, uma alquenila de 2 a 12 átomos de carbono, uma alquinila de 2 a 12 átomos de carbono, uma cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono, uma cicloalquenila de 5 a 8 átomos de carbono, uma arila de 6 a 14 átomos de carbono, um heterociclo de 5 a 14 átomos de anel, uma aralquila de 7 a 15 átomos de carbono, e uma heteroaralquila de 5 a 14 átomos de anel, ou

[00377] Z^7 e Z^8 juntos podem opcionalmente formar um heterociclo;

[00378] Z^9 e Z^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, F, a (C_1-C_{12}) alquila, a (C_6-C_{14}) arila, a (C_5-C_{14}) heteroarila, a (C_7-C_{15}) aralquila e a (C_5-C_{14}) heteroaralquila, ou

[00379] Z^9 e Z^{10} são tomados juntos para formar um carbociclo, ou

[00380] dois grupos Z^9 sobre átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um carbociclo; ou

[00381] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos átomos de carbono adjacentes podem ser tomados juntos para serem $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ ou $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$, ou

[00382] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos mesmos ou adjacentes átomos de carbono podem ser selecionados juntos para formar um carbociclo ou heterociclo; e em que

[00383] qualquer um dos substituintes acima mencionados compreendendo um grupo CH_3 (metila), CH_2 (metileno), ou CH (metina) que não é ligado a um grupo halogênio, SO ou SO_2 ou a um

átomo de N, O ou S opcionalmente transporta sobre o referido grupo um substituinte selecionado de hidróxi, halogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e an -N[(C₁-C₄)alquila][(C₁-C₄)alquila];

[00384] R¹ é -C≡CH ou -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶;

[00385] cada R⁴⁵ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, a (C₁-C₆)alquila e a (C₃-C₈)cicloalquila;

[00386] R⁴⁶ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, -N(R⁴⁷)-C(O)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(S)-N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -N(R⁴⁷)-C(O)-OR⁴⁸, -N(R⁴⁷)-C(O)-(CH₂)_n-R⁴⁸, -N(R⁴⁷)-SO₂R⁴⁷, -(CH₂)_nNR⁴⁷R⁴⁸, -(CH₂)_nOR⁴⁸, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -OC(O)R⁴⁹, -OC(O)OR⁴⁹, -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[00387] R⁴⁷ e R⁴⁸ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, heterociclila, -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, -(CH₂)_nOR⁵⁰, -(CH₂)_nC(O)R⁴⁹, -C(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nSR⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)R⁴⁹, -(CH₂)_nS(O)₂R⁴⁹, -(CH₂)_nR⁴⁹, -(CH₂)_nCN, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -(CH₂)_nOR⁴⁹, -(CH₂)_nheterociclila, -(CH₂)_nheteroarila, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, ou

[00388] R⁴⁷ e R⁴⁸, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros;

[00389] R⁴⁹ é selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila,

(C₃-C₈)cicloalquila, heterociclil(C₁-C₆)alquileno, aril(C₁-C₆)alquileno em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, heteroaril(C₁-C₆)alquileno em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, -CF₃, (C₁-C₆)alcóxi, -NO₂, (C₁-C₆)alquila, -CN, -SO₂R⁵⁰ e -(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹;

[00390] R⁵⁰ e R⁵¹ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila e -C(O)R⁴⁵, ou

[00391] R⁵⁰ e R⁵¹, juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros; e

[00392] R²¹ é o grupo definido por -(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}, em que

[00393] Z¹¹ é heterociclila, quando m e m1 são 0, ou heterociclileno, quando ou m ou m1 é 1;

[00394] Z¹² é selecionado do grupo consistindo em OC(O), OC(S) e C(O);

[00395] Z¹³ é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, aralquila, N(H)R⁵², (C₁-C₃)alquila, -OR⁵², halo, S(O)₂R⁵⁶, (C₁-C₃)hidroxialquila e (C₁-C₃)haloalquila;

[00396] m é 0 ou 1;

[00397] m1 é 0 ou 1;

[00398] R⁵² é selecionado do grupo consistindo em H, -(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴, -(C₁-C₆) alquil- NR⁵³R⁵³ (C₁-C₃)alquila, -(CH₂)_qOR⁵³, -C(O)R⁵⁴ e -C(O)OR⁵³;

- [00399] q é 0, 1, 2, 3 ou 4;
- [00400] cada R⁵³ é independentemente (C₁-C₃)alquila;
- [00401] R⁵⁴ é (C₁-C₃)alquila ou N(H)R⁵³;
- [00402] R⁵⁶ é selecionado do grupo consistindo em NH₂, (C₁-C₃)alquila e OR⁵²;
- [00403] A¹ é selecionado do grupo consistindo em -CH₂-, -O-, -S-, -N(H)-, -N(C₁-C₆ alquil)-, -N-(Y-aril)-, -N-OMe, -NCH₂OMe e N-Bn;
- [00404] Y é uma ligação ou -(C(R¹¹)(H))_t-, em que t é um número inteiro de 1 a 6; e
- [00405] R¹¹ em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C₁-C₆ alquila, em que a C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída;
- [00406] A² é selecionado do grupo consistindo em N e CR, em que R é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, -CN, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila, em que a C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;
- [00407] A³ é selecionado do grupo consistindo em C-D e N;
- [00408] R² em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas; e
- [00409] R³ selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;
- [00410] R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-C₆)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma

heterociclilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00411] R^3 e R^4 , tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, que opcionalmente contém pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

[00412] X e X^1 são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_6 alquila, ou

[00413] X e X^1 tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam uma C_3 - C_7 cicloalquila;

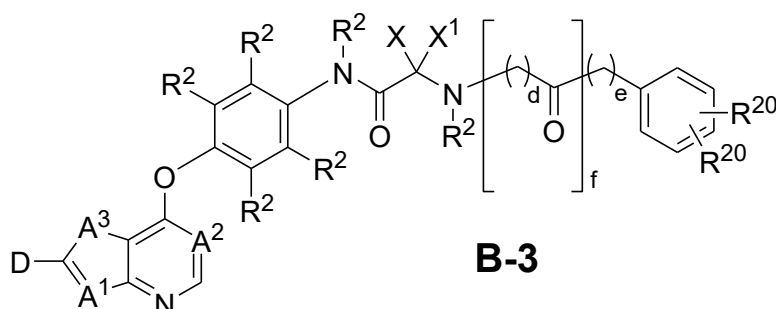
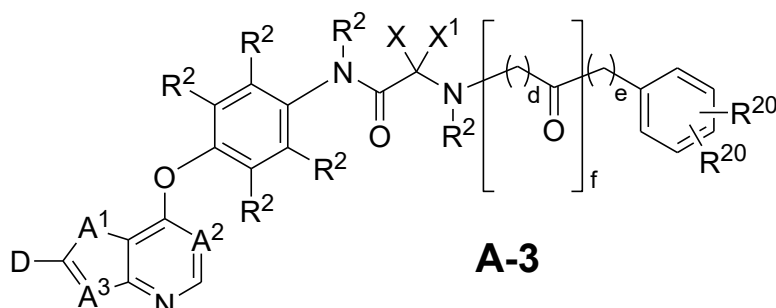
[00414] R^{20} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C_{1-4} alquilcarbonila opcionalmente substituída, C_{1-4} alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C_{1-4} alquila em que o C_{1-4} alquila pode ser opcionalmente substituída por C_{1-4} alcóxi e um grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, e C_2 - C_6 alquinila são opcionalmente substituídas.

[00415] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R⁷, em que R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-(C_6 - C_{10} arila), -Y-(heteroarila) e -Y-NR⁴²R⁴³, em que os grupos R⁷ anteriormente mencionados diferentes de -H são opcionalmente

substituídos por 1 a 5 R³⁸.

[00416] Compostos preferidos de acordo com as fórmulas A-2 e B-2 têm grupos como definido nas modalidades preferidas da presente invenção.

[00417] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, os compostos são representados pelas fórmulas A-3 e B-3:



[00418] e sais farmaceuticamente aceitáveis e complexos destes, em que

[00419] D é selecionado do grupo consistindo em R⁷, R¹ e R²¹, em que

[00420] R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, nitro, azido, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(=O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR⁴²R⁴³, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR⁴²R⁴³, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(heterociclila), -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -C(O)(heteroarila), -Y-(C₆-C₁₀ arila), -Y-(heteroarila), -Y-(heterociclila de 5 a 10 membros), -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -

OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -SO₂NR⁴²R⁴³, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, -(C₁-C₄)fluoroalquila, -(C₁-C₄)fluoroalcóxi, -(CZ³Z⁴)_aCN, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6, e os grupos R⁷ anteriormente mencionados diferente de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R³⁸, ou R⁷ é porção selecionada do grupo consistindo em -(CZ³Z₄)_a-arila, -(CZ³Z⁴)_a-heterociclo, (C₂-C₆)alquinila, -(CZ³Z⁴)_a-(C₃-C₆)cicloalquila, -(CZ³Z⁴)_a-(C₅-C₆)cicloalquenila, (C₂-C₆)alquenila e (C₁-C₆)alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y² independentemente selecionados, onde a é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando a é 2 ou 3, as unidades CZ³Z⁴ podem ser iguais ou diferentes; em que

[00421] cada R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e uma porção selecionada do grupo consistindo em -(CZ⁵Z⁶)_u-(C₃-C₆)cicloalquila, -(CZ⁵Z⁶)_u-(C₅-C₆)cicloalquenila, -(CZ⁵Z⁶)_u-arila, -(CZ⁵Z⁶)_u-heterociclo, (C₂-C₆)alquenila, e (C₁-C₆)alquila, em que a referida porção é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos Y³ independentemente selecionados, onde u é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ⁵Z⁶ podem ser iguais ou diferentes, ou

[00422] R^{6a} e R^{6b} tomados juntamente com os átomos adjacentes formam um heterociclo;

[00423] cada Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C₁-C₆)alquila, ou

[00424] cada Z³ e Z⁴, ou Z⁵ e Z⁶ são selecionados juntos para formar um carbociclo, ou

[00425] dois grupos Z³ sobre átomos de carbono adjacentes são selecionados juntos para opcionalmente formar um carbociclo;

[00426] cada Y² e Y³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, tetrazolila, guanidino, amidino,

metilguanidino, azido, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -morfolino, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_6) haloalquenila, (C_2-C_6) haloalquinila, (C_1-C_6) haloalcóxi, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ cicloalquenila, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -arila e $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -heterociclo, em que

[00427] r é 1, 2, 3 ou 4;

[00428] X^6 é selecionado do grupo consistindo em O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-S(O)_3-$;

[00429] Z^7 e Z^8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma alquila de 1 a 12 átomos de carbono, uma alquenila de 2 a 12 átomos de carbono, uma alquinila de 2 a 12 átomos de carbono, uma cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono, uma cicloalquenila de 5 a 8 átomos de carbono, uma arila de 6 a 14 átomos de carbono, um heterociclo de 5 a 14 átomos de anel, uma aralquila de 7 a 15 átomos de carbono, e uma heteroaralquila de 5 a 14 átomos de anel, ou

[00430] Z^7 e Z^8 juntos podem opcionalmente formar um heterociclo;

[00431] Z^9 e Z^{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, F, a (C_1-C_{12}) alquila, a (C_6-C_{14}) arila, a (C_5-C_{14}) heteroarila, a (C_7-C_{15}) aralquila e a (C_5-C_{14}) heteroaralquila, ou

[00432] Z^9 e Z^{10} são tomados juntos para formar um carbociclo, ou

[00433] dois grupos Z^9 sobre átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um carbociclo; ou

[00434] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos átomos de carbono adjacentes podem ser tomados juntos para serem -

$O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ ou $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$, ou

[00435] quaisquer dois grupos Y^2 ou Y^3 ligados aos mesmos ou adjacentes átomos de carbono podem ser selecionados juntos para formar um carbociclo ou heterociclo; e em que

[00436] qualquer um dos substituintes acima mencionados compreendendo um grupo CH_3 (metila), CH_2 (metileno), ou CH (metina) que não é ligado a um grupo halogênio, SO ou SO_2 ou a um átomo de N , O ou S opcionalmente transporta sobre o referido grupo um substituinte selecionado de hidróxi, halogênio, (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_4) alcóxi e an $-N[(C_1-C_4)alquila][(C_1-C_4)alquila]$;

[00437] R^1 é $-C\equiv CH$ ou $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$;

[00438] cada R^{45} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H , a (C_1-C_6) alquila e a (C_3-C_8) cicloalquila;

[00439] R^{46} é selecionado do grupo consistindo em heterociclila, $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$, $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$, $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$, $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$, $-(CH_2)_nOR^{48}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-OC(O)R^{49}$, $-OC(O)OR^{49}$, $-C(O)NR^{47}R^{48}$, heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-CF_3$, (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ e $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, e arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-CF_3$, (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ e $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

[00440] R^{47} e R^{48} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H , (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, heterociclila, $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, $-(CH_2)_nOR^{50}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$, $-C(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nR^{49}$, $-(CH_2)_nCN$, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-CF_3$, (C_1-C_6) alcóxi, $-NO_2$, (C_1-C_6) alquila, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_nheterociclila$, $-(CH_2)_nheteroarila$, $-SO_2R^{50}$ e $-$

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{49}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{heterociclila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{heteroarila}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, ou

[00441] R^{47} e R^{48} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros;

[00442] R^{49} é selecionado do grupo consistindo em $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquila}$, heterocicil $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquileno}$, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquileno}$ em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, heteroaril $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquileno}$ em que a heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, e heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$;

[00443] R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquila}$ e $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, ou

[00444] R^{50} e R^{51} , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel carbo- ou heterocíclico de 3 a 8 membros; e

[00445] R^{21} é o grupo definido por $-(\text{Z}^{11})-(\text{Z}^{12})_m-(\text{Z}^{13})_{m1}$, em que

[00446] Z^{11} é heterociclila, quando m e m1 são 0, ou heterocicileno, quando m ou m1 é 1;

[00447] Z^{12} é selecionado do grupo consistindo em $\text{OC}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{S})$ e $\text{C}(\text{O})$;

[00448] Z^{13} é selecionado do grupo consistindo em heterociclila,

aralquila, $N(H)R^{52}$, (C_1-C_3) alquila, $-OR^{52}$, halo, $S(O)_2R^{56}$, (C_1-C_3) hidroxialquila e (C_1-C_3) haloalquila;

[00449] m é 0 ou 1;

[00450] m_1 é 0 ou 1;

[00451] R^{52} é selecionado do grupo consistindo em H, $-(CH_2)_qS(O)_2R^{54}$, $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{53}R^{53}$ (C_1-C_3) alquila, $-(CH_2)_qOR^{53}$, $-C(O)R^{54}$ e $-C(O)OR^{53}$;

[00452] q é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00453] cada R^{53} é independentemente (C_1-C_3) alquila;

[00454] R^{54} é (C_1-C_3) alquila ou $N(H)R^{53}$;

[00455] R^{56} é selecionado do grupo consistindo em NH_2 , (C_1-C_3) alquila e OR^{52} ;

[00456] A^1 é selecionado do grupo consistindo em $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-N(H)-$, $-N(C_1-C_6)$ alquil-, $-N-(Y-aril)-$, $-N-OMe$, $-NCH_2OMe$ e $N-Bn$;

[00457] Y é uma ligação ou $-(C(R^{11})(H))_t-$, em que t é um número inteiro de 1 a 6; e

[00458] R^{11} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_1-C_6 alquila, em que a C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituída ;

[00459] A^2 é selecionado do grupo consistindo em N e CR, em que R é selecionado do grupo consistindo em $-H$, halogênio, $-CN$, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, e C_2-C_6 alquinila, em que a C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, e C_2-C_6 alquinila são opcionalmente substituídas;

[00460] A^3 é selecionado do grupo consistindo em C-D e N;

[00461] R^2 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em $-H$, halogênio, trihalometila, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, $-O(CH_2)_n$ arila, $-O(CH_2)_n$ heteroarila, $-(CH_2)_{0-5}$ (arila), $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarila), C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, $-CH_2$

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-T}^2$, em que T^2 é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas; e

[00462] R³ selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;

[00463] R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-C₆)alquila, uma arila, uma arilalquila inferior, uma heterociclila e uma heterociclilalquila inferior, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

[00464] R³ e R⁴, tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, que opcionalmente contém pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

[00465] X e X¹ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₆ alquila, ou

[00466] X e X¹ tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam a C₃-C₇ cicloalquila;

[00467] d é 0, 1, 2 ou 3;

[00468] e é 0, 1, 2 ou 3;

[00469] f é 0 ou 1;

[00470] R²⁰ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, trihalometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅ (arila), -(CH₂)₀₋₅ (heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁₋₄ alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁₋₄ alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁₋₄ alquila em que o C₁₋₄ alquila pode ser opcionalmente substituída por C₁₋₄ alcóxi e um

grupo carboxílico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T^2 é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

[00471] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção, D é definido pelo grupo R⁷, em que R⁷ é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, C₁-C₆ alquila, -C(O)NR⁴²R⁴³, -C(O)(C₆-C₁₀ arila), -C(O)(heterociclila), -C(O)(heteroarila), -Y-(C₆-C₁₀ arila), -Y-(heterociclila de 5 a 10 membros), -Y-(heteroarila), -S-arila, -S-C₁-C₆ alquila, -SO-C₁-C₆ alquila, -SO₂-C₁-C₆ alquila, -Y-NR⁴²R⁴³, -SO₂NR⁴²R⁴³ e -CO₂R^{6a}, em que os grupos R⁷ anteriormente mencionados diferentes de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R³⁸.

[00472] Compostos preferidos de acordo com as fórmulas A-3 e B-3 têm grupos como definido nas modalidades preferidas da presente invenção.

[00473] No terceiro aspecto, a presente invenção fornece a composição compreendendo um composto de acordo com a presente invenção juntamente com um excipiente farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade preferida deste aspecto, a composição também compreende um agente terapêutico adicional.

[00474] O quarto aspecto da presente invenção fornece método de inibir sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, o método compreendendo contatar o receptor com um composto de acordo com a presente invenção, ou com a composição de acordo com a presente invenção. Inibição de atividade de VEGF e HGF pode ser em uma célula ou um organismo multicelular. Se em um organismo multicelular, o método de acordo com este aspecto da presente invenção compreende administrar ao organismo um composto de

acordo com a presente invenção, ou uma composição de acordo com a presente invenção. Preferivelmente o organismo é um mamífero, mais preferivelmente um ser humano.

[00475] Exemplos de cinases que são inibidas pelos compostos e composições descritos aqui e contra as quais os métodos descritos aqui são úteis incluem, porém não são limitados a c-Met e KDR.

[00476] Dependendo da condição, ou doença particular, a ser tratada, agentes terapêuticos adicionais, que podem ser normalmente administrados para tratar aquela condição, podem também estar presente nas composições desta presente invenção. Em outras palavras, compostos desta presente invenção podem ser administrados como o agente farmacêutico sozinho ou em combinação com uma ou mais outros agentes terapêuticos adicionais (farmacêuticos) onde a combinação não causa nenhum efeito adverso inaceitável. Isto pode ser de particular relevância para o tratamento de doenças hiperproliferativas tais como câncer. Neste caso, o composto desta presente invenção pode ser combinado com agentes citotóxicos conhecidos, inibidores de transdução de sinal, ou com outros agentes anticâncer, bem como com misturas e combinações destes. Como empregado aqui, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença ou condição particular, são conhecidos como "apropriado para a doença, ou condição que está sendo tratada". Como empregado aqui, "agentes terapêuticos adicionais" destina-se a incluir agentes quimioterapêuticos et al. agentes antiproliferativos.

[00477] Por exemplo, agentes quimioterapêuticos ou outros agentes antiproliferativos podem ser combinados com os compostos desta presente invenção para tratar doença proliferativa ou câncer. Exemplos de agentes quimioterapêuticos ou outros agentes antiproliferativos incluem inibidores de HDAC incluindo, porém não são

limitados a SAHA, MS-275, MG0103, e aqueles descritos em WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899, e agentes de desmetilação incluindo, porém não limitados a, 5-aza-dC, Vidaza e Decitabine e aqueles descritos em US 6.268.137. US 5.578.716. US 5.919.772. US 6.054.439. US 6.184.211. US 6.020.318. US 6.066.625. US 6.506.735. US 6.221.849. US 6.953.783. US 11/393.380 e PCT/US2006/001791.

[00478] Em outra modalidade da presente invenção, por exemplo, agentes quimioterapêuticos ou outros agentes antiproliferativos podem ser combinados com os compostos desta presente invenção para tratar doenças proliferativas e câncer. Exemplos de agentes quimioterapêuticos conhecidos incluem, porém não são limitados a, por exemplo, outras terapias ou agentes anticâncer que podem ser usados em combinação com os agentes inventivos anticâncer da presente invenção e incluem cirurgia, radioterapia (em apenas alguns exemplos, radiação gama, radioterapia de raio de nêutron, radioterapia de raio de elétron, terapia de próton, braquiterapia, e isótopos radioativos sistêmicos, para nomear alguns), terapia endócrina, taxanos (taxol, taxotere etc), derivados de platina, modificadores de resposta biológica (interferons, interleucinas, e fator de necrose de tumor (TNF), agentes de alvejamento de receptor TRAILA, para nomear alguns), hipertermia e crioterapia, agentes para atenuar quaisquer efeitos adversos (por exemplo, antieméticos), et al. fármacos quimioterapêuticos aprovados, incluindo, porém não limitados a, fármacos de alquilação (mecloretamina, clorambucila, Ciclofosfamida, Melfalan, Ifosfamida), antimetabólitos (Metotrexato, Pemetrexed etc), antagonistas de purina e antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracila, Citarabil, Gencitabina), venenos de

fuso (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etoposida, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), íons inorgânicos (Cisplatina, Carboplatina), Inibidores de ciclo celular (inibidores de cinesina mitótica KSP, inibidores de CENP-E e CDK), enzimas (Asparaginase), e hormônios (Tamoxifen, Leuprolida, Flutamida, e Megestrol), Gleevec (TM), adriamicina, dexametasona, e ciclofosfamida. Agentes antiangiogênicos (Avastina e outros). Inibidores de cinase (Imatinib (Gleevec), Sutent, Nexavar, Erbitux, Herceptin, Tarceva, Iressa e outros). Agentes de inibição ou ativação das trilhas de câncer tais como as trilhas de mTOR, HIF (fator induzido por hipoxia) e outros. Para uma descrição mais compreensiva de terapias de câncer atualizadas veja, <http://www.nci.nih.gov/>, uma lista dos fármacos de oncologia aprovados pelo FDA em <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, e The Merck Manual, décima oitava edição, 2006, os conteúdos inteiros dos quais são pelo presente incorporados por referência.

[00479] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com agentes anticâncer citotóxicos. Exemplos de tais agentes podem ser encontrados na 13ª edição do Merck Index (2001). Estes agentes incluem, por nenhum meio de limitação, asparaginase, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucila, cisplatina, colaspase, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etoposida, 5-fluorouracila, hexametilmelamina, hidroxiureia, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifen, estreptozocina, tamoxifen, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, e vindesina.

[00480] Outros fármacos citotóxicos adequados para uso com os

compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados àqueles compostos reconhecidos para serem usados no tratamento de doenças neoplásicas, tais como aqueles, por exemplo, em Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (nona edição, 1996, McGraw-Hill). Estes agentes incluem, por nenhum meio de limitação, aminoglutetimida, L-asparaginase, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilestilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritro-hidroxinoniladenina, etinila estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferon, acetato medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, teniposida, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, e vinorelbina.

[00481] Outros agentes anticâncer citotóxicos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção também incluem princípios citotóxicos recentemente descobertos tais como oxaliplatina, gemcitabina, capecitabina, epotilona e seus derivados naturais ou sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncology 2003, 21 (4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology" 2004, 23, resumo 3181), e os inibidores da proteína de fuso de cinesina Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. Farmacol. 2001, 1, 370-377).

[00482] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros inibidores de transdução de sinal. De particular interesse são inibidores de transdução de sinal que alvejam a família de EGFR, tal como EGFR, HER-2, e HER-4 (Raymond et al., Drugs 2000, 60 (Supl,1), 15-23; Harari et al., Oncogene 2000, 19 (53), 6102-6114), e seus respectivos ligandos.

Exemplos de tais agentes incluem, por nenhum meio de limitação, terapias de anticorpo tal como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), e pertuzumab. Exemplos de tais terapias também incluem, por nenhum meio de limitação, inibidores de cinase de molécula pequena tais como ZD-1839/Iressa (Baselga et al., *Drugs* 2000, 60 (Supl. 1), 33-40), OSI-774/Tarceva (Pollack et al., *J. Farm. Exp. Ther.* 1999, 291 (2), 739-748), CI-1033 (Bridges, *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey et al., 92nd AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, resumo 4582), CP-724,714 (Jani et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumo 3122), HKI-272 (Rabindran et al., *câncer Res.* 2004, 64, 3958-3965), e EKB-569 (Greenberger et al., 11^o NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in câncer Therapy, Amsterdam, 7 - 10 de novembro de 2000, resumo 388).

[00483] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros inibidores de transdução de sinal alvejando cinases receptoras das famílias de domínio de cinase de divisão (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, e similares), e seus respectivos ligandos. Estes agentes incluem, por nenhum meio de limitação, anticorpos tais como Avastina (bevacizumab). Estes agentes também incluem, por nenhum meio de limitação, inibidores de molécula pequena tais como STI-571/Gleevec (Zvelebila, *Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs* 2000, 2 (1), 74-82), PTK-787 (Wood et al., *câncer Res.* 2000, 60 (8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumo 3001), ZD-6474 (Hennequin et al., 92^o AACR Meeting, New Orleans, 24 - 28 de março de 2001, resumo 3152), AG-13736 (Herbst et al., *Clin. câncer Res.* 2003, 9, 16 (supl 1), resumo C253), KRN-951 (Taguchi et al., 95^o AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, resumo 2575), CP-547.632 (Beebe et al., *câncer Res.* 2003,

63, 7301-7309), CP-673.451 (Roberts et al., Proceedings of the American Association of câncer Research 2004, 45, resumo 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of the American Association of câncer Research 2004, 45, resumo 2130), MLN-518 (Shen et al., Blood 2003, 102, 11, resumo 476), e AZD-2171 (Hennequin et al., Proceedings of the American Association of câncer Research 2004, 45, resumo 4539).

[00484] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com inibidores da trilha de transdução de Raf/MEK/ERK (Avruch et al., Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), ou uma trilha de PKB (akt) (Lawlor et al., J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Estes incluem, por nenhum meio de limitação, PD-325901 (Sebolt-Leopold et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumo 4003), e ARRY-142886 (Wallace et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumo 3891).

[00485] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com inibidores de histona desacetilase. Exemplos de tais agentes incluem, por nenhum meio de limitação, ácido hidroxâmico suberoilânilda (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumo 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumo 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumo 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumo 3028) e MGCD0103 (US 6.897.220).

[00486] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros agentes anti-cancer tais como inibidores de proteassoma, e inibidores de m-TOR. Estes incluem, por

nenhum meio de limitação, bortezomib (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumo 3109), e CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumo 3849). Os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros agentes anticâncer tais como inibidores de topoisomerase, incluindo, porém não limitado à camptotecina.

[00487] Aqueles agentes adicionais podem ser administrados separadamente da composição contendo o composto, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, aqueles agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única, misturados junto com o composto desta presente invenção em uma composição única. Se administrados como parte de um regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultânea, sequencialmente ou dentro de um período de tempo de um com o outro que resulta na atividade desejada dos agentes.

[00488] A quantidade tanto do composto quanto do agente terapêutico adicional (naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito acima) que pode ser combinada com os materiais veículos para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

[00489] Naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, aquele agente terapêutico adicional e o composto desta presente invenção podem agir sinergicamente.

[00490] Os dados apresentados aqui demonstram os efeitos inibidores dos inibidores de VEGF e HGF da presente invenção. Estes dados induzem alguém a razoavelmente esperar que os compostos da presente invenção sejam úteis não apenas para inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, porém

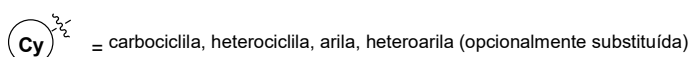
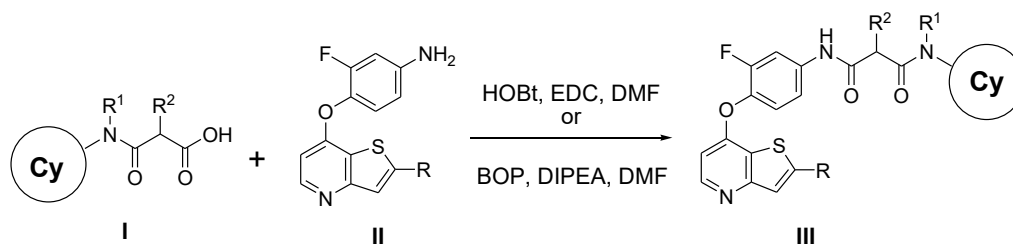
também como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças proliferativas, incluindo câncer e crescimento de tumor.

[00491] Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção incluem aqueles descritos nos exemplos abaixo. Os compostos foram denominados usando Chemdraw Ultra versão 6,0,2 ou versão 8,0,3, que é disponibilizado pela Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, Namepro versão 5,09, que é disponibilizado por ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadá, ou foi derivado dele.

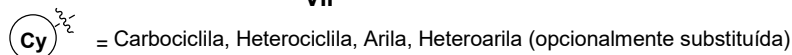
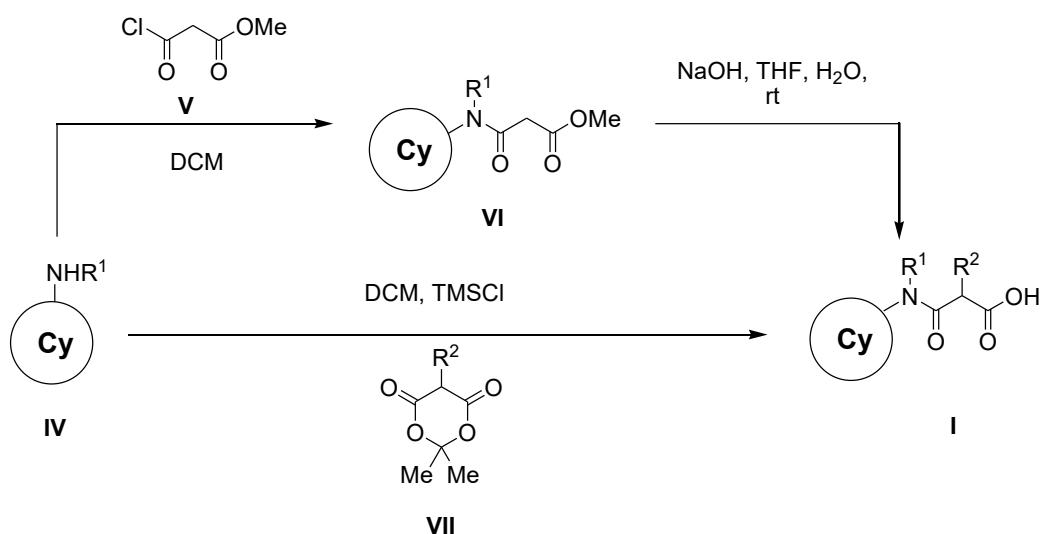
Esquemas Sintéticos e Procedimentos Experimentais

[00492] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os esquemas de reação ou os exemplos ilustrados abaixo utilizando métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Estes esquemas servem para exemplificar alguns procedimentos que podem ser usados para preparar os compostos da presente invenção. Alguém versado na técnica reconhecerá que al. procedimentos sintéticos gerais podem ser usados. Os compostos da presente invenção podem ser preparados de componentes de partida que são comercialmente disponíveis. Quaisquer tipos de substituições podem ser feitos aos componentes de partida para obter os compostos da presente invenção de acordo com os procedimentos que são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

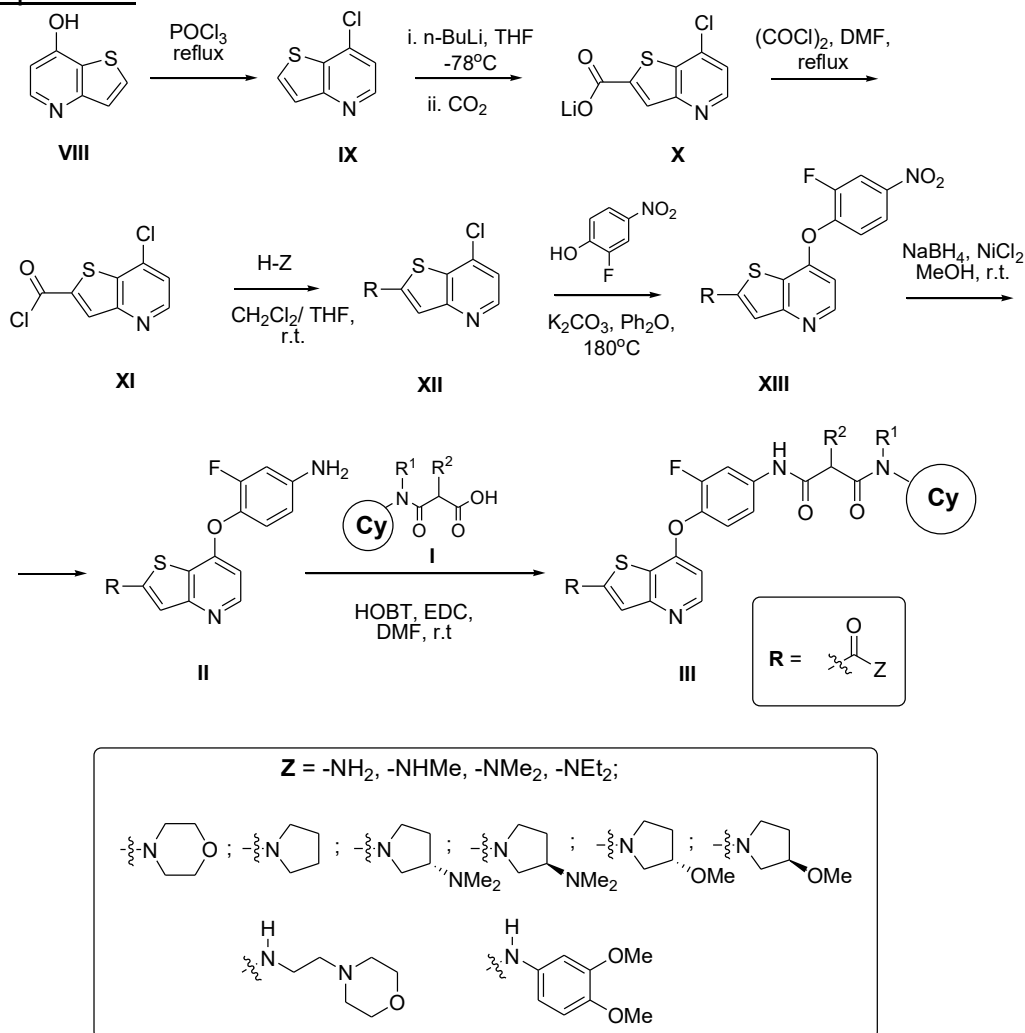
[00493] Os compostos com base em tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula A-1 podem ser preparados de acordo com um procedimento geral mostrado no Esquema A, por meio de uma reação de acoplamento de amida entre ácidos N-aril(heteroarila)-malonâmicos [ácidos 3-oxo-3-(arilamino)- ou 3-oxo-3-(heteroarilamino)-propanóicos] (I) e derivados de tieno[3,2-*b*]piridina transportando um grupo amino (II).

Esquema A

[00494] Ácidos I tipicamente podem ser preparados de acordo com o Esquema B reagindo as aminas IV ou com 3-cloro-3-oxopropanoato (V) por meio dos ésteres de amino intermediários VI que devem ser hidrolisados (procedimento de duas etapas), ou com 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (VII) na presença de TMSCl, para formar o ácido desejado I em uma etapa.

Esquema B

[00495] Derivados de tieno[3,2-*b*]piridina transportando um grupo amino (II) podem ser preparados de diferentes maneiras dependendo da natureza do substituinte R no anel de tiofeno do sistema de anel bicíclico de tienopiridina. Por exemplo, quando R é uma sequência sintética de porção de amida mostrada no Esquema C, pode ser empregado.

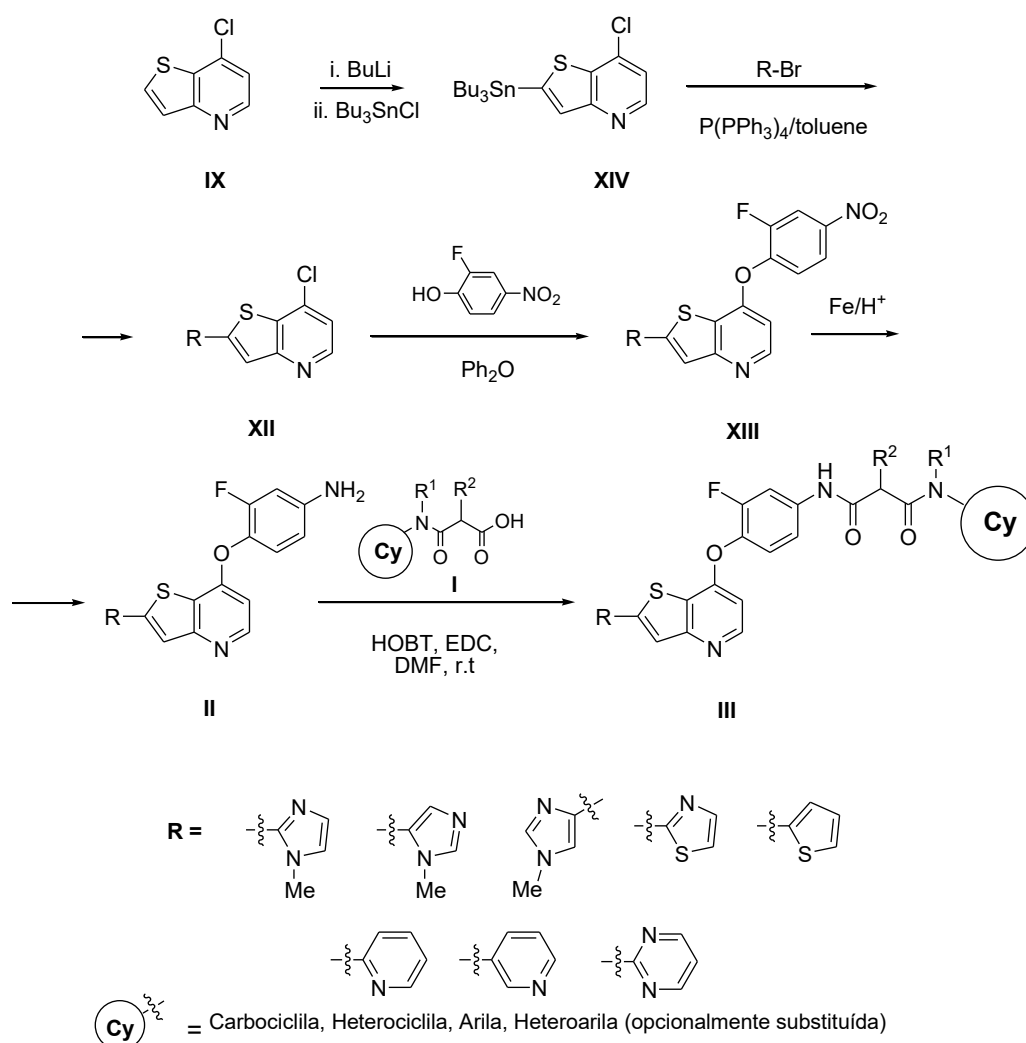
Esquema C

Cy = Carbociclila, Heterociclila, Arila, Heteroarila (opcionalmente substituída)

[00496] Desse modo, tieno[3,2-*b*]piridina-7-ol (VIII) reagindo com POCl_3 é convertido em cloreto XI. Tratamento deste material com uma base forte tal como *n*-BuLi seguido pela adição de dióxido de carbono fornece o carboxilato X que é usado sem purificação na etapa seguinte, fornecendo o cloreto de acila XI em sua reação com cloreto de oxalila. O cloreto de acila XI é usado para a etapa seguinte sem outra purificação também: em sua reação com diferentes aminas primárias ou secundárias o composto XI é convertido em uma variedade de amidas primárias e secundárias XII que podem ser derivatizadas por meio de uma substituição do átomo de cloro do anel de piridina. Desse modo, XII reagindo com 2-flúor-4-nitrofenol em um solvente de alto

ponto de ebulição, tal como éter de difenila na presença de uma base tal como carbonato de potássio, produziu os derivados de nitro XIII que são então reduzidos nas amins II em tratamento com uma mistura de $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$. As amins II (podem ser usadas para a etapa seguinte sem outra purificação) em tratamento com ácidos N-aril(heteroarila)-malonâmicos (I) fornecem malonamidas III transportando os substituintes de amido no anel de tiofeno tal como aqueles mostrados no Esquema C.

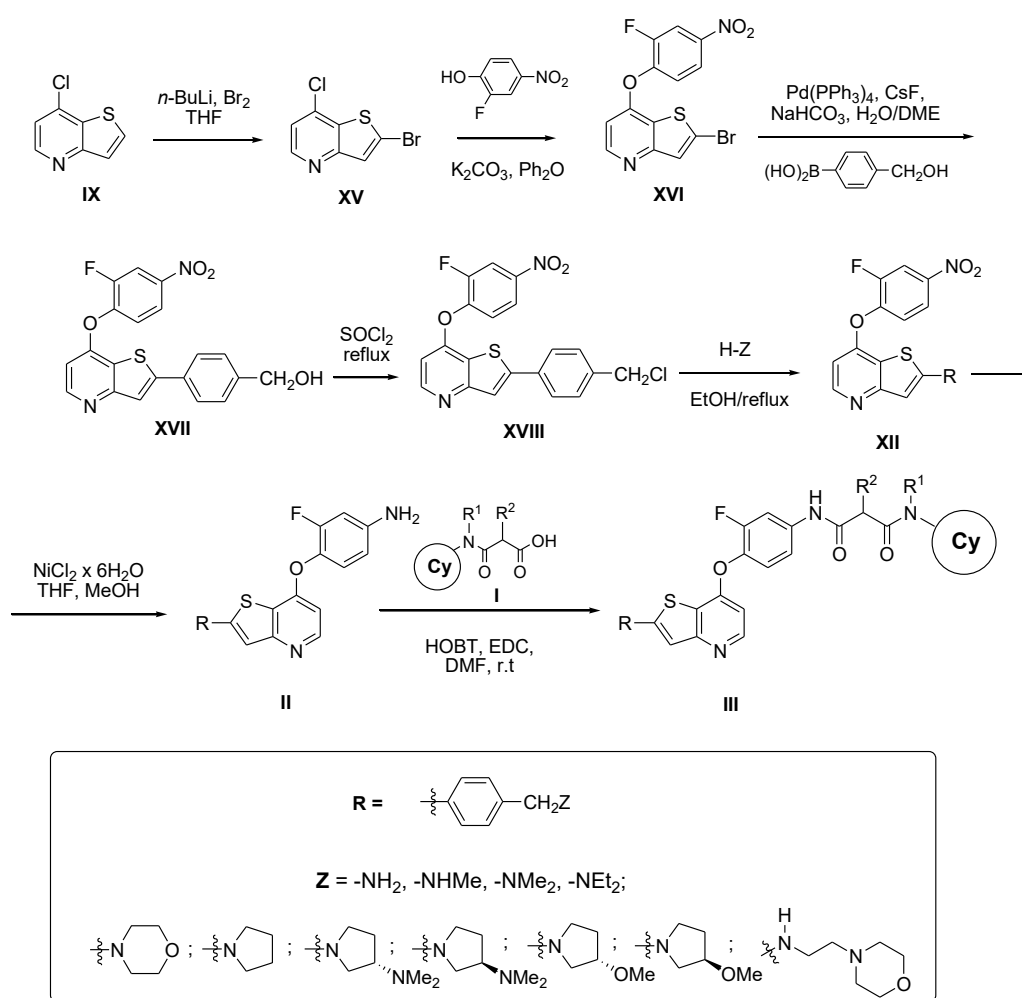
Esquema D



[00497] Malonamidas de fórmula A-1 com base em tieno[3,2-*b*]piridina transportando substituintes de heteroarila em vez de porções de amido podem ser preparadas empregando procedimentos ilustrados no Esquema D. Desse modo, o tratamento do cloreto IX com

uma base forte tal como *n*-BuLi seguido por uma adição de cloreto de tributilestanho fornece o derivado de tributilestanila XIV. Este material reagindo com diferentes brometos de heteroarila na presença de um catalisador de Pd (condições de acoplamento Stille) produz tienopiridinas substituídas por heteroarila XII (R = heteroarila) que podem também ser derivatizadas por meio de uma substituição do átomo de cloro do anel de piridina do sistema de anel de tienopiridina.

Esquema E

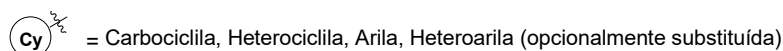
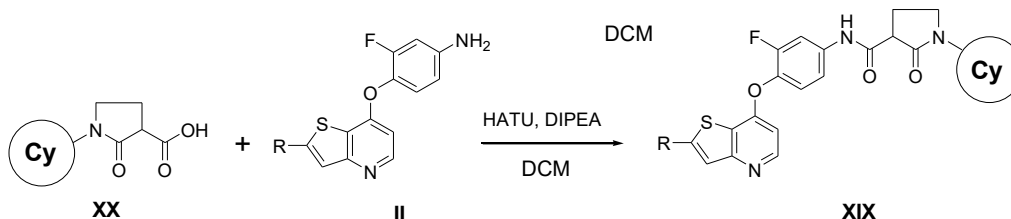


= Carbocíclica, Heterocíclica, Arila, Heteroarila (opcionalmente substituída)

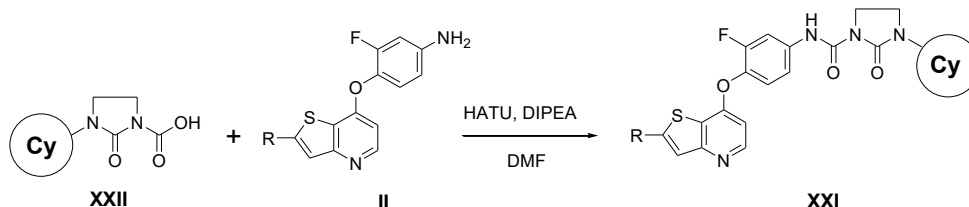
[00498] Desse modo, XIV reagindo com 2-flúor-4-nitrofenol em um solvente de alto ponto de ebulição, tais como éter de difenila na presença de uma base tal como carbonato de potássio, produziu os derivados de nitro XIII que são então reduzidos nas amins II em

tratamento com ferro em um meio ácido. As aminas II (podem ser usadas para a etapa seguinte sem outra purificação) em tratamento com ácidos N-aril(heteroarila)-malonâmicos (I) fornecem malonamidas III transportando substituintes de heteroarila no anel de tiofeno tais como aqueles mostrados no Esquema D.

[00499] Malonamidas com base em tieno[3,2-b]piridina de fórmula A-1 transportando substituintes de arila no anel e tiofeno, particularmente substituintes de arila com porções básicas, podem ser preparados usando procedimentos ilustrados no Esquema E. Desse modo, tratamento do cloreto IX com uma base forte tal como *n*-BuLi seguido por brominação (por exemplo, com bromo elementar) fornece o brometo XV. Este material reagindo com 2-flúor-4-nitrofenol em um solvente de ponto de ebulição elevado, tal como éter de difenila na presença de uma base tal como carbonato de potássio, produziu o derivado de nitro XVI que sofreu uma reação com ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico na presença de uma base e um catalisador Pd (reação de acoplamento Suzuki) para fornecer derivado substituído por arila XVII com um grupo hidroxila livre. O grupo hidroxila foi substituído por um halogênio (por exemplo, cloreto usando o cloreto de tionila) para formar o composto XVIII que em tratamento com aminas secundárias e primárias foi convertido em uma variedade de compostos substituídos por arila XII (R = arila substituída). O grupo nitro destas entidades básicas foi reduzido com NaBH₄/NiCl₂ para formar as aminas II. Estes intermediários (podem ser usados para a etapa seguinte sem outra purificação) em tratamento com ácidos N-aril(heteroarila)-malonâmicos (I) fornecem malonamidas III transportando substituintes de arila com porções básicas, ligadas ao anel de tiofeno tal como aqueles mostrados no Esquema E.

Esquema F

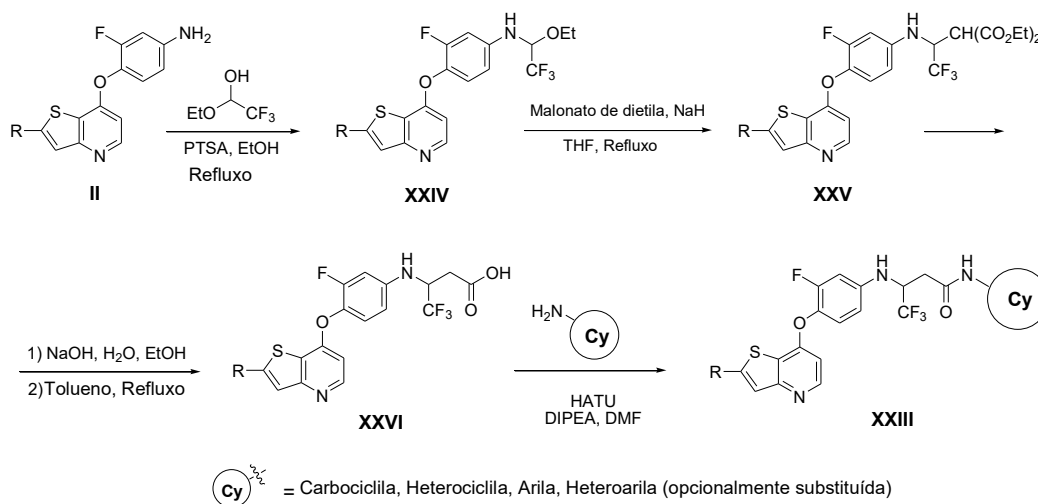
[00500] Compostos com base em tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula XIX podem ser preparados de acordo com um procedimento geral mostrado no Esquema F, por meio de uma reação de acoplamento de amida entre ácidos 2-oxo-1-*aril*(heteroarila)pirrolidina-3-carboxílicos (XX) e derivados de tieno[3,2-*b*]piridina transportando um grupo amino (II). Ácidos XX podem ser preparados seguindo o procedimento de literatura [S. Danishefsky, R.K.Singh. JACS, 1975, 97, 3239-3241] ou adquiridos se comercialmente disponíveis.

Esquema G

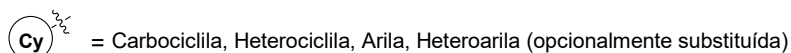
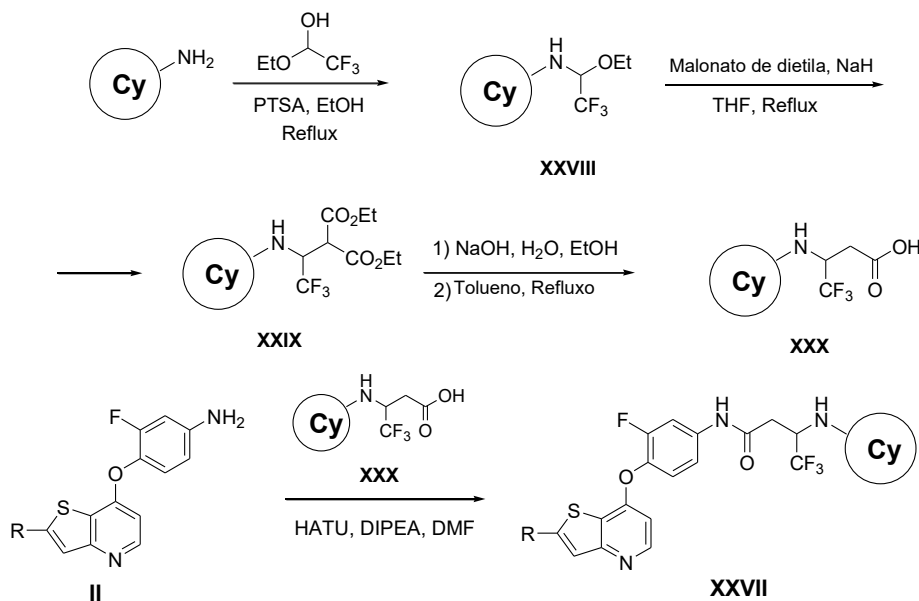
[00501] Compostos com base em tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula XXI podem ser preparados por meio de uma reação de condensação (Esquema G) entre as amins II e cloretos de 2-oxo-3-*aril*(heteroarila)-1-carbonila de uma fórmula geral XXII. Cloretos de acila XXII podem ser preparados seguindo o procedimento de literatura (*Chem. Abstr.*; 88; 6873 e P. Mayer, et al.; *J. Med. Chem.*; 2000, 43, 3653-3664) enquanto a reação pode ser realizada em solventes apróticos tais como DCM, CHCl₃, tolueno, éter de dimetila de etileno glicol, MeCN, DMF, DMSO, THF, dioxano e similares, na presença de bases orgânicas tais como DIPEA, Et₃N, DBU, DMAP, N-metilmorfolina, N-

metilpiperidina, e similares.

Esquema H

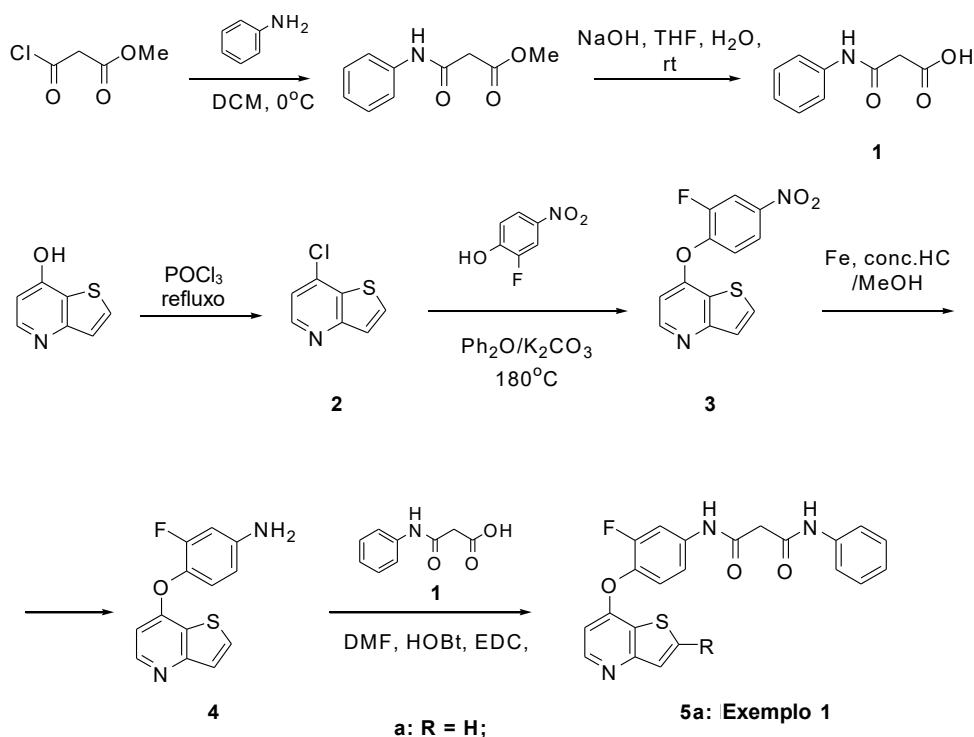


[00502] 4,4,4-Trifluór-*N*-aril(heteroarila)-3-(amino)butanamidas da fórmula geral XXIII podem ser obtidas por meio de uma sequência de reação curta partindo das aminas II. As aminas II em tratamento com trifluoroacetaldeído de etila hemiacetalsob condições acídicas (por exemplo, na presença de ácido 4-toluenossulfônico) em solventes polares tal como etanol são transformados em *N*-(1-etóxi-2,2,2-trifluoroetil)aminas da estrutura geral XXIV. Os Compostos XXIV reagindo com malonatos sob forma de condições básicas 2-(2,2,2-trifluór-1-(amino)etil)malonatos tal como XXV. Os diésteres de amino XXV sofrem hidrólise alcalina para formar os ácidos malônicos intermediários (não mostrados no Esquema A), que são também descarboxilados, para fornecer ácidos 4,4,4-trifluór-3-(amino)butanóicos XXVI. Ácidos XXVI são acoplados com diferentes aminas primárias ou secundárias usando técnicas padrão, para produzir o composto do título XXIII.

Esquema I

[00503] 4,4,4-Trifluór-*N*-3-(ciclilamino)butanamidas da fórmula geral XXVII pode ser obtido por meio de uma sequência de reação curta similar como no Esquema I usando os mesmos grupos de derivados de tienopiridina II e aminas Ar-NH₂. As aminas Ar-NH₂ em tratamento com trifluoroacetaldeído de etila hemiacetalsob condições acídicas (por exemplo, na presença de ácido 4-toluenossulfônico) em solventes polares tal como etanol são transformados em *N*-(1-etóxi-2,2,2-trifluoroetil)arilaminas da estrutura geral XXVIII. Os compostos XXVIII reagindo com malonatos sob forma de condições básicas 2-(2,2,2-trifluór-1-(ciclilamino)etil)malonatos de dietila tais como XXIX. Os diésteres de amino XXIX sofrem hidrólise alcalina para formar os ácidos malônicos intermediários (não mostrados no Esquema I), que são também descarboxilados, para fornecer ácidos 4,4,4-trifluór-3-(ciclilamino)butanóicos XXX. Ácidos XXX são acoplados a várias aminas da estrutura geral II, usando técnicas padrão, para produzir o composto do título XXVII.

Exemplos ParticularesEsquema 1



Exemplo 1

*N*¹-(3-Flúor-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5a)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1) (procedimento de duas etapas)

[00504] A uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (2,0 g, 14,7 mmols) em DCM seco (100 ml) foi adicionado anilina (2,68 g, 3,6 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, evaporada, em seguida dissolvida em EtOAc, lavada com HCl diluído, NaHCO₃, e salmoura. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e o solvente foi evaporado para fornecer 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de metila como um sólido marrom que foi usado sem outra purificação (2,8g, 100%, bruto). A uma solução deste material (2,8 g, 14,5 mmol) em THF (40 ml) e água (20 ml) foi adicionado NaOH (1,16 g, 29 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante a noite, evaporada (para remover o THF) e em seguida extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 1 e extraída com EtOAc. O extrato foi seco sobre Na₂SO₄, filtrado e evaporado para fornecer o composto do título 1 como um sólido marrom, que foi

usado sem outra purificação (2,0 g, 77% de rendimento). MS (m/z): 18,0 (100%) (M+H), 202,0 (44%) (M+Na).

Etapa 2: 7-Clorotieno[3,2-*b*]piridina (2)

[00505] Uma suspensão agitada de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (5,0 g, 33,1 mmols) em POCl₃ (15 mL) foi aquecida a 105°C em um banho de óleo durante 4 horas. A solução resultante foi resfriada à temperatura ambiente e o POCl₃ foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi resfriado em um banho de gelo/água e água fria foi adicionada. A mistura foi tornada básica com solução de NH₄OH concentrada e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado para produzir óleo, que foi purificado por cromatografia de coluna (eluente EtOAc-hexano, 1:4) para fornecer o composto do título como um sólido marrom (4,5 g, 72% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H).

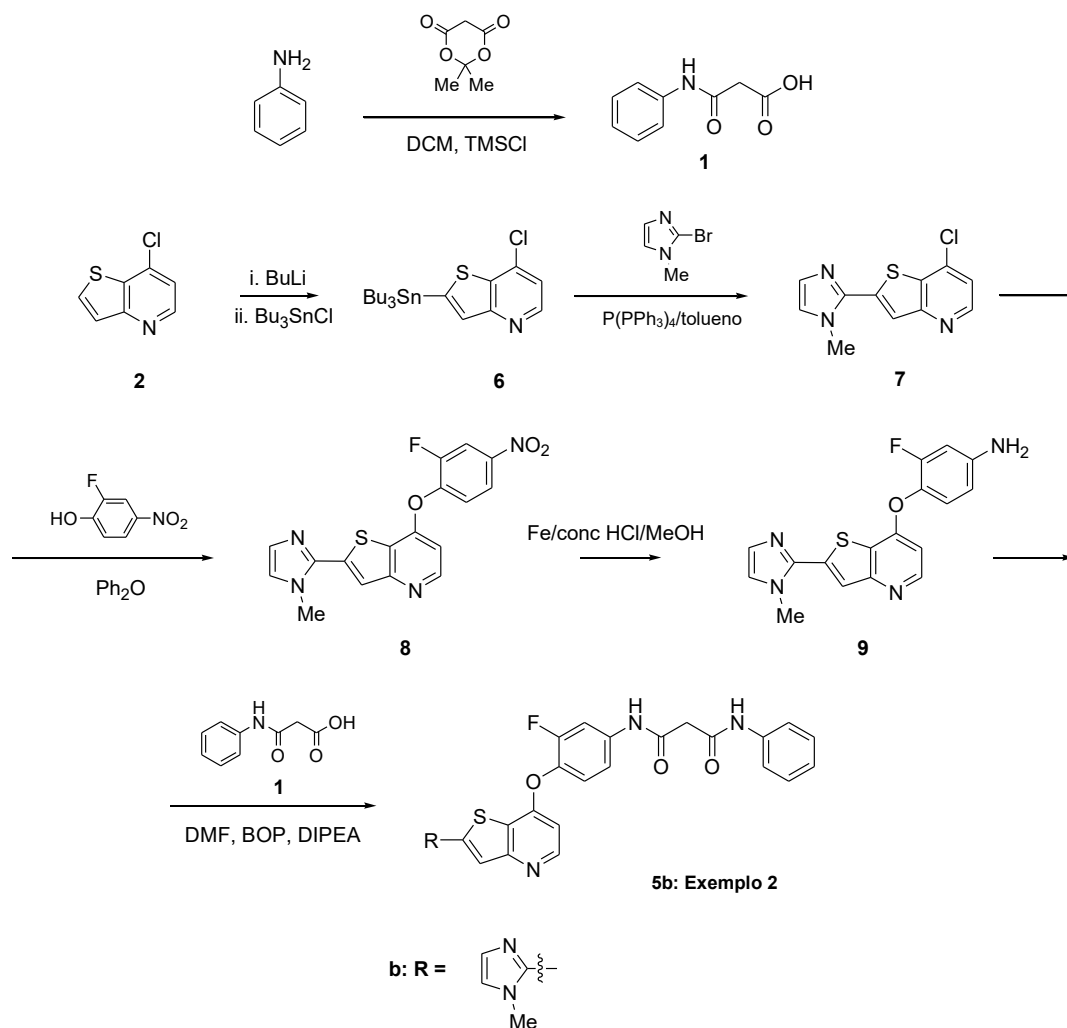
Etapa 3: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (3)

[00506] Uma mistura de 2 (500 mg, 2,95 mmols), carbonato de potássio (1,62g, 11,8 mmols) e 2-flúor-4-nitrofenol (603 mg, 3,85 mmols) foi aquecida para 170°C em éter de difenila (10 ml) durante 5 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com água. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, gradiente eluente EtOAc-hexano (9:1) para EtOAc, para fornecer o composto do título 3 (660 mg, 76% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,60 (d, *J* = 5,54 Hz, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,63 Hz), 6,65 (m, 1H).

Etapa 4: *N*¹-(3-Flúor-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-

fenilmalonamida (5a)

[00507] A uma solução de 3 (660 mg, 2,27 mmols) em MeOH (10 ml) foi adicionado HCl concentrado (1 ml) e Fe (1,91g, 34,8 mmols), e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 3 horas, neutralizada com solução de NaHCO₃ aquosa e extraída com EtOAc, produzindo 3-flúor-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-fenilamina (4) como um óleo escuro (500 mg, 83%), que foi usado diretamente na etapa seguinte. A uma solução da amina 4 (200 mg, 0,69 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1, 155 mg, 0,89 mmol), HOBT (121 mg, 0,89 mmol) e EDC (198 mg, 1,035 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, evaporada até a secura e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente EtOAc : hexano 3:1) para fornecer o composto do título 5a (30 mg, 10% de rendimento) como um sólido branco (após trituração com Et₂O). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 10,5 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,35 e 13,01 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (dt, *J* = 1,96 e 7,43 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,24 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,28 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Esquema 2Exemplo 2

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5b)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1) (procedimento de uma etapa)

[00508] A uma solução de anilina (13 mL, 143 mmols) em DCM (290 mL) foi adicionado TMSCl (18,2 mL, 143 mmols) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. e Couturier, D. *Tetrahedron Lett.*; 30; 23; 1989; 3073-3076.]. 2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (20,6 g, 143 mmols) foi adicionada e a mistura de reação combinada foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, despejada em solução de NaHCO₃

saturada e extraída com EtOAc. A fase aquosa foi coletada, acidificada com HCl concentrado para pH ~3 pela adição de HCl a 2N e extraída com DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1, 16,82 g, 65% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): 180,0 (25%) (M+H), 202,0 (100%) (M+Na).

Etapa 2: 7-Cloro-2-(tributilstannil)tieno[3,2-*b*]piridina (6)

[00509] A uma solução de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina 2 (9,82 g, 57,89 mmols) em THF (290 mL) BuLi (2,5 N, 25 mL) foi adicionado a -78°C e a mistura agitada durante 20 minutos na mesma temperatura. Cloreto de tributilestanho (63,68 mmols, 17,3 mL) foi adicionado em gotas e a mistura agitada durante 2 h a -78°C. A mistura homogênea desse modo obtida foi derramada em água (200 mL) e extraída com EtOAc (2x200 mL). A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EtOAc/Hex 1:4) para fornecer 7-cloro-2-(tributilstannil)tieno[3,2-*b*]piridina (6, 24,79 g, 93% de rendimento) como um xarope. MS (m/z): grupo de sinais centrados por volta de 460,1 (M+1).

Etapa 3: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (7)

[00510] A uma solução do derivado de estanho 6 (24,79 g, 54,05 mmols) e 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (10,4 g, 64,86 mmols) [McCallum, P. W.; Weavers, R. T.; Grimmet, M. R.; Blackman, A. G.; *Aust. J. Chem.*; 52; 3; 1999; 159-166.] em tolueno (180 mL) PdFPPH₃]₄ (5 g, 4,32 mmols) foi adicionado e a mistura foi refluxada sob nitrogênio durante 2 dias, resfriada para temperatura ambiente. Um precipitado foi formado o qual foi coletado por filtração, lavado com Et₂O e secado, para fornecer o composto do título 7 como um sólido cinzento (12,72 g, 94% de rendimento). MS (m/z): 250,0 (M+H).

Etapa 4: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-

b]piridina (8)

[00511] Uma mistura de 7-cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)ieno[3,2-*b*]piridina (7) (1,0 g, 4 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (0,942 g, 6 mmols) e K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmols) em Ph₂O (20 mL) foi agitada a 200°C durante 24 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com DCM (200 mL) e extraída com HCl a 1M (200 mL). A fase aquosa foi filtrada através de filtro de papel, basificada (pH~10) com NH₄OH concentrado para produzir uma mistura turva que foi extraída com DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão para fornecer o composto do título 8 como um sólido alaranjado (0,667 g, 45% de rendimento). MS (m/z): 371,0 (M+H).

Etapa 5: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)ieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi) benzenamina (9)

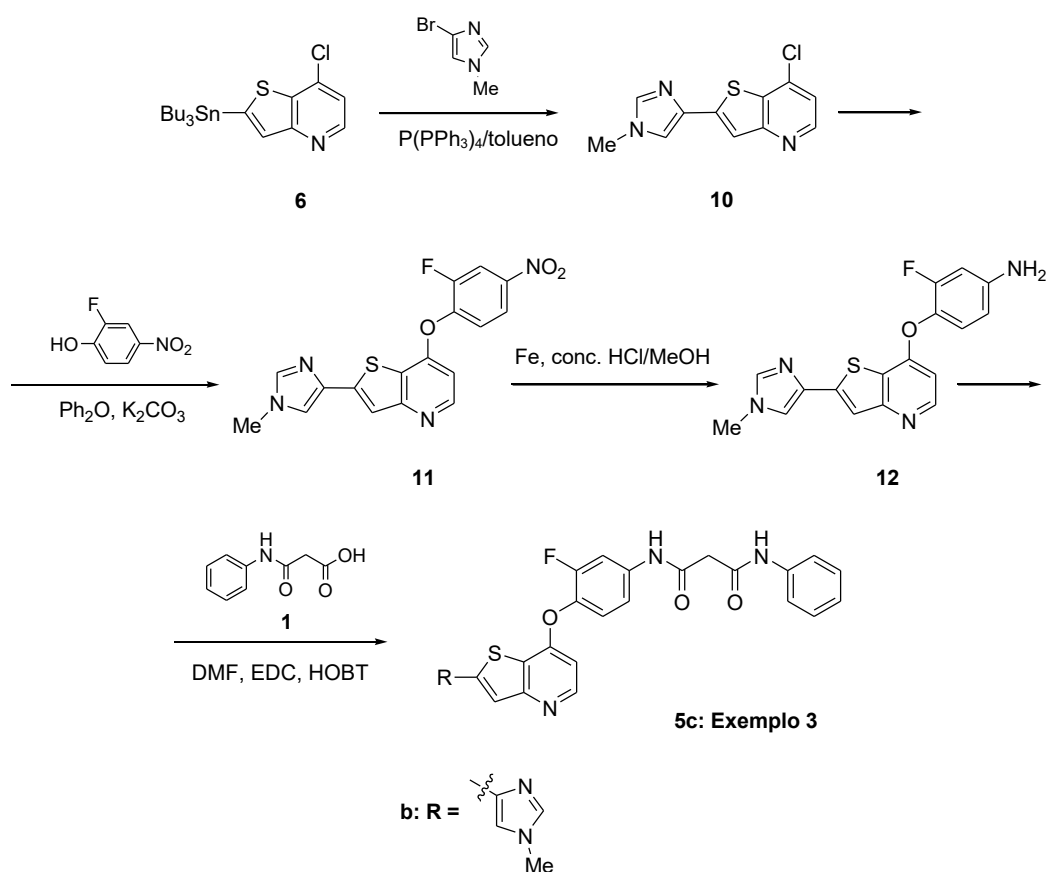
[00512] A uma solução do composto nitro 8 (1,50 g, 4,05 mmols) e NiCl₂·6H₂O (2,02 g, 8,52 mmols) em MeOH/THF (45 mL/68 mL) a 0°C foi adicionado NaBH₄ (0,618 g, 16,3 mmols) em porções (1,50 g, 4,05 mmols) com agitação vigorosa. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 0°C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro resultante foi suspenso em HCl a 1M (10 mL) e a mistura foi basificada (pH~11) com NH₄OH concentrado. A suspensão turva foi filtrada; o resíduo sólido foi separado, lavado com água e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 9 como um sólido marrom (0,73g, 52% de rendimento), o qual foi empregado na etapa seguinte sem outra purificação. MS (m/z): 341,1 (M+H).

Etapa 6: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)ieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5b)

[00513] A uma solução da amina 9 (80 mg, 0,235 mmol), ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1) (42 mg, 0,235 mmol) e BOP (114,6 mg, 0,259 mmol) em DMF (2,4 mL), DIPEA (0,164 mL, 0,941 mmol) foi

adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com H₂O e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc/MeOH 95:5) seguido por cristalização (MeOH) para fornecer o composto do título 5b (11 mg, 9% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,5 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 2H). MS (m/z): 502,2 (M+H).

Esquema 3



Exemplo 3

*N*¹-{3-Flúor-4-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi]-fenil}-*N*³-fenilmalonamida (5c)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (10)

[00514] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 7

(Exemplo 2, Etapa 3) porém substituindo 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol por 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol [a) Begtrup, M.; Larsen, P.; *Acta Chem. Scand.* 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; *Chem. Pharm. Bull.* 42, 9; 1994; 1784-1790.], o composto do título 10 foi obtido como um sólido esbranquiçado (29% de rendimento). MS (m/z): 250,1 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (11)

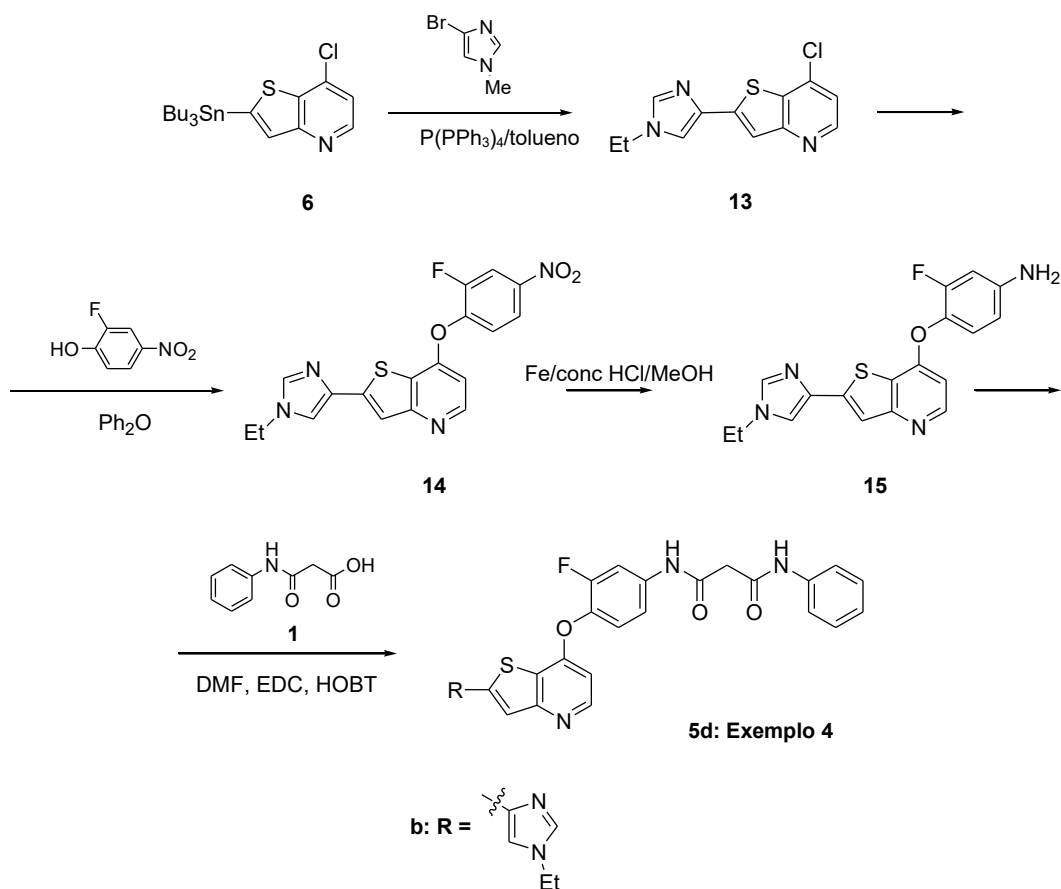
[00515] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto nitro 8 (Exemplo 2, Etapa 4) porém substituindo o composto 7 pelo composto 10, o composto do título 11 foi obtido como um sólido vermelho (46% de rendimento). MS (m/z): 371,1 (M+H).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)benzenamina (12)

[00516] Seguindo-se o procedimento descrito para a amina 9 (Exemplo 2, Etapa 5) porém substituindo composto nitro 8 pelo composto 11, o composto do título 12 foi obtido como um sólido vermelho (82% de rendimento). MS (m/z): 341,1 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5c)

[00517] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 5a (Exemplo 1, Etapa 5) porém substituindo amina 9 pelo composto 12, o composto do título 5c foi obtido como um sólido branco (78% de rendimento). MS (m/z): 502,0 (M+H).

Esquema 4Exemplo 4

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (5d)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (13)

[00518] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 7 (Exemplo 2, Etapa 3) porém substituindo 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol por 4-bromo-1-etil-1*H*-imidazol [a] Begtrup, M.; Larsen, P.; *Acta Chem. Scand.* 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; *Chem. Pharm. Bull.* 42, 9; 1994; 1784-1790.], o composto do título 13 foi obtido como um sólido amarelo (30% de rendimento). MS (m/z): 263,9 (M+H).

Etapa 2: 2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (14)

[00519] Seguindo-se o procedimento descrito para 8 (Exemplo 2,

Etapa 4) porém substituindo o composto 7 pelo composto 10, o composto do título 14 foi obtido como um sólido amarelo (76% de rendimento). MS (m/z): 384,9 (M+H).

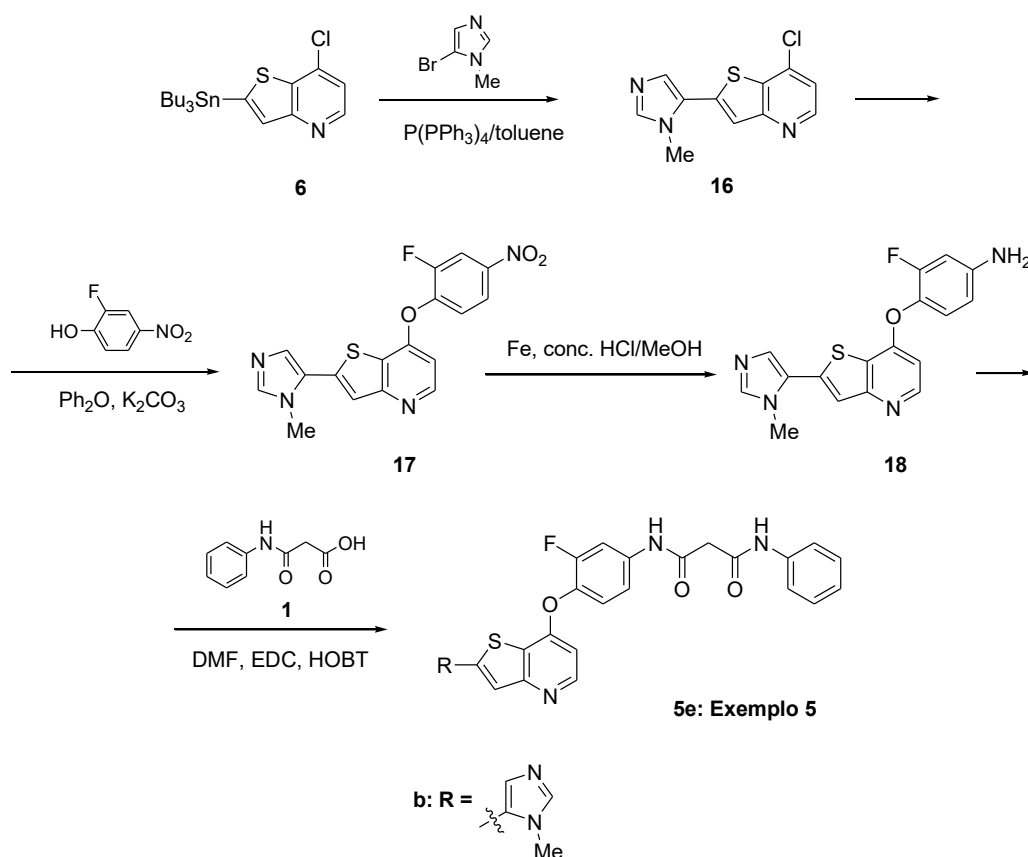
Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (15)

[00520] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 9 (Exemplo 2, Etapa 5) porém substituindo composto nitro 8 pelo composto 14, o composto do título 15 foi obtido como um sólido amarelo (86% de rendimento). MS (m/z): 402,1 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (5d)

[00521] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 5a (Exemplo 1, Etapa 5) porém substituindo a amina 9 pelo composto 15, o composto do título 5d foi obtido em 57% de rendimento. MS (m/z): 516,0 (M+H).

Esquema 5



Exemplo 5

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5e)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (16)

[00522] Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura do derivado de estanho 6 (7,19 g, 15,7 mmols) e 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (2,02 g, 12,5 mmols) [a] Begtrup, M.; Larsen, P.; *Acta Chem. Scand.* 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; *Chem. Pharm. Bull.* 42, 9; 1994; 1784-1790.] em tolueno (20 mL) durante 5 minutos. Pd(PPh₃)₄ (1,50 g, 1,30 mmol) foi adicionado e nitrogênio foi borbulhado por mais 5 minutos. Finalmente, a mistura foi refluxada sob nitrogênio durante a noite, a suspensão amarela resultante foi concentrada sob pressão reduzida e então purificada com cromatografia instantânea (eluente EtOAc/MeOH 90:10), para fornecer o composto do título 16 como um sólido amarelo (2,48 g, 79% de rendimento). MS (m/z): 250,0 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (17)

[00523] Uma mistura do composto 16 (1,52 g, 6,09 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (3,87 g, 24,6 mmols) e K₂CO₃ (4,31 g, 31,2 mmols) em Ph₂O (20 mL) foi aquecida a 190°C durante a noite. DCM (250 mL) foi adicionado à mistura marrom-escura resultante, que foi então extraída com HCl a 1M aquoso. A camada aquosa foi coletada, lavada com DCM e basificada com NH₄OH. A mistura turva resultante foi extraída com DCM. A fase orgânica foi combinada, filtrada; o filtrado foi lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida. O sólido amarelo resultante foi purificado por cromatografia instantânea, eluente EtOAc/MeOH (80:20) para fornecer o composto do título 17 como um sólido amarelo (0,96 g, 43% de rendimento). MS

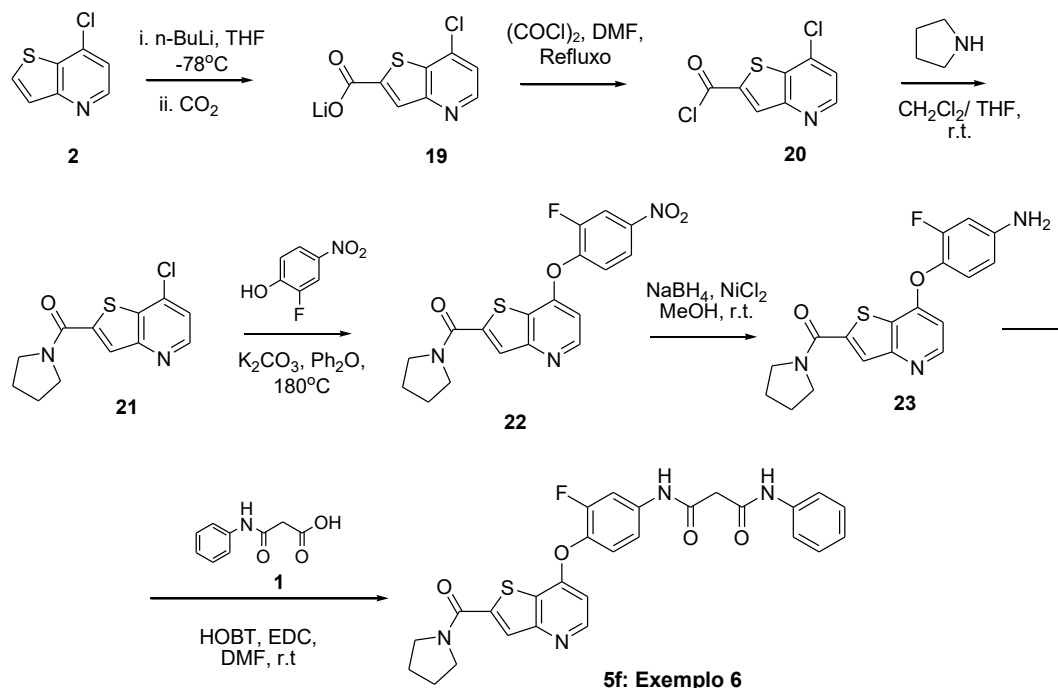
(m/z): 371,0 (M+H).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)benzenamina (18)

[00524] A uma mistura agitada do composto nitro 17 (0,96 g, 2,59 mmols) e $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,24 g, 5,22 mmols) em MeOH/THF (26 mL/39 mL) a 0°C, NaBH_4 (0,341 g, 9,01 mmols) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos, extinguida com HCl a 1M (10 mL) e concentrada sob pressão reduzida para formar um resíduo verde, que foi então dissolvido em HCl a 1M (250 mL) e basificado com NH_4OH . A suspensão turva foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi coletada, filtrada, lavada com água e então secada sobre Na_2SO_4 anidro. A evaporação desta solução forneceu o composto do título 18 como um sólido marrom (0,46 g, 52% de rendimento), o qual foi empregado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 341,1 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5e)

[00525] Seguindo-se o procedimento descrito para o composto 5b (Exemplo 2, Etapa 6) porém substituindo amina 9 pelo composto 18, o composto do título 5e foi obtido em 5% de rendimento. MS (m/z): 502,0 (M+H).

Esquema 6**Exemplo 6**

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5f)

Etapas 1-3: (7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (21)

[00526] A uma solução agitada de 2 (11,91 g, 70,22 mmols) em THF seco (200 mL) a -78°C foi adicionado n-BuLi (33,70 mL, 84,26 mmols, solução a 2,5 M em hexanosa) e a suspensão resultante foi agitada durante 1 hora. Dióxido de carbono sólido (excesso) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante um período de 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o carboxilato de lítio resultante 19 foi empregado sem outra purificação (16,43 g, quantitativo). A uma suspensão agitada de 19 (15,41 g, 70,22 mmols) em DCM seco (150 mL) foi adicionado (COCl)₂ (12,25 mL, 140,44 mmols) e DMF seca (5 gotas). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. Os solventes foram evaporados para produzir 20, que foi usado diretamente na etapa seguinte. Cloreto de acila 20 (8,14 g, 35,11 mmols) foi suspenso em DCM seco (300 mL) a 0°C, pirrolidina (3,22 mL, 38,62 mmols) foi

adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A fase orgânica foi coletada e secada sobre sulfato de sódio anidro, então filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (eluente MeOH-CH₂Cl₂, 2:98, 5:95) para fornecer o composto do título 21 como um sólido marrom (16,07 g, 86% de rendimento). MS (m/z): 267,1 (M+H).

Etapa 4: (7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (22)

[00527] Uma mistura de 21 (2,4 g, 8,89 mmols), K₂CO₃ (4,97 g, 35,96 mmols) e 2-flúor-4-nitrofenol (1,55 g, 9,89 mmols) foi aquecida a 150°C em éter de difenila (40 mL) durante 2 dias. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna (eluentes EtOAc-hexano 5:95, 2:8, então MeOH-EtOAc 2:98, 5:95) para fornecer o composto do título 22 como um sólido amarelo (3,23 g, 93% de rendimento). MS (m/z): 388,2 (M+H).

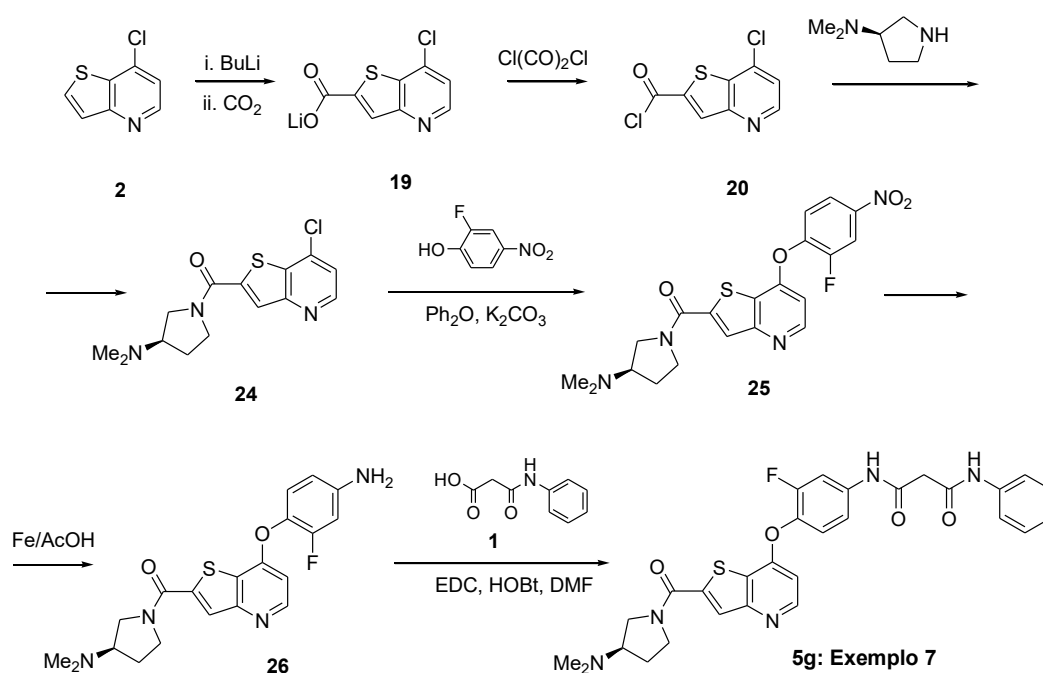
Etapa 4: (7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (23)

[00528] A uma solução de 22 (3,23 g, 8,33 mmols) e NiCl₂·6H₂O (3,96 g, 16,66 mmols) em MeOH/THF (100/100 mL) foi adicionado NaBH₄ (1,24 g, 33,32 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, concentrada à secura e o sólido resultante foi dissolvido em 10% de HCl. A solução aquosa foi então tornada básica com solução de NH₄OH concentrada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 23 como um sólido escuro (2,72 g, 91% de rendimento). MS (m/z): 358,2 (M+H).

Etapa 5: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5f)

[00529] A uma solução de 23 (100 mg, 0,28 mmol), HOBT (49 mg, 0,36 mmol) e EDC (80 mg, 0,41 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (1) (65 mg, 0,36 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 dia e foi diluída com EtOAc. A solução resultante foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada para fornecer um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (eluentes MeOH-CH₂Cl₂, 2:98, 5:95) para produzir um material sólido, que após trituração com EtOAc/hexano forneceu 5f como um sólido branco (74 mg, 51% de rendimento). MS (m/z): 519,2 (M+H).

Esquema 7



Exemplo 7

(R)-N¹-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (5g)

Etapas 1-3: (R)-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona (24)

[00530] Seguindo-se os procedimentos descritos acima para o composto 21 (Exemplo 5f, etapas 1-3) porém substituindo pirrolidina na Etapa 3 para (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, o composto do título

24 foi obtido como um sólido branco (58% de rendimento). MS (m/z): 310,0 (M+H).

Etapa 4: (R)-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanona (25)

[00531] Uma mistura da amida 24 (1,44 g, 4,65 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (2,21 g, 14,1 mmols) e K₂CO₃ (2,56 g, 18,5 mmols) em Ph₂O (5,0 mL) foi aquecida a 190°C durante 3 horas. CHCl₃ (100 mL) foi adicionado à mistura marrom-escuro resultante e então a mistura foi extraída com HCl a 1M. A fase aquosa foi lavada com CHCl₃ e basificada com NH₄OH (pH 11). A mistura turva resultante foi extraída com CHCl₃ e a fase orgânica foi coletada, lavada com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro então concentrada sob pressão reduzida. O material sólido amarelo remanescente foi purificado por cromatografia instantânea, eluente CHCl₃/MeOH (95:5, então 80:20) para fornecer o composto do título 25 como um sólido branco (1,41 g, 3,28 mmols, 71% de rendimento). MS (m/z): 431,0 (M+H).

Etapa 5: (R)-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona (26)

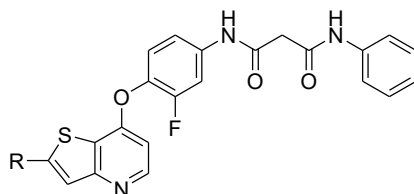
[00532] A uma solução do composto nitro 25 (708 mg, 1,64 mmols) em AcOH (16 mL) a 90°C, foi adicionado pó de ferro (928 mg, 16,6 mmol) e a mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 20 minutos. A suspensão cinzenta foi dissolvida em HCl a 1N (50 mL) e lavada com CHCl₃ (50 mL). A fase aquosa foi basificada com NH₄OH para pH ~10, extraída com CHCl₃. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 26 (506 mg, 77%) como um sólido branco. MS (m/z): 401,1 (M+H).

Etapa 6: (R)-*N*¹-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (5g)

[00533] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto

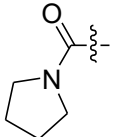
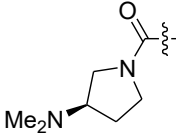
5a (Etapa 5, Exemplo 1) porém substituindo a amina 9 pelo composto 26, o composto do título 5g foi obtido em 38% de rendimento. MS (m/z): 562,0 (M+H).

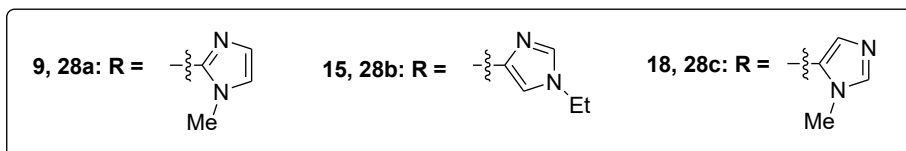
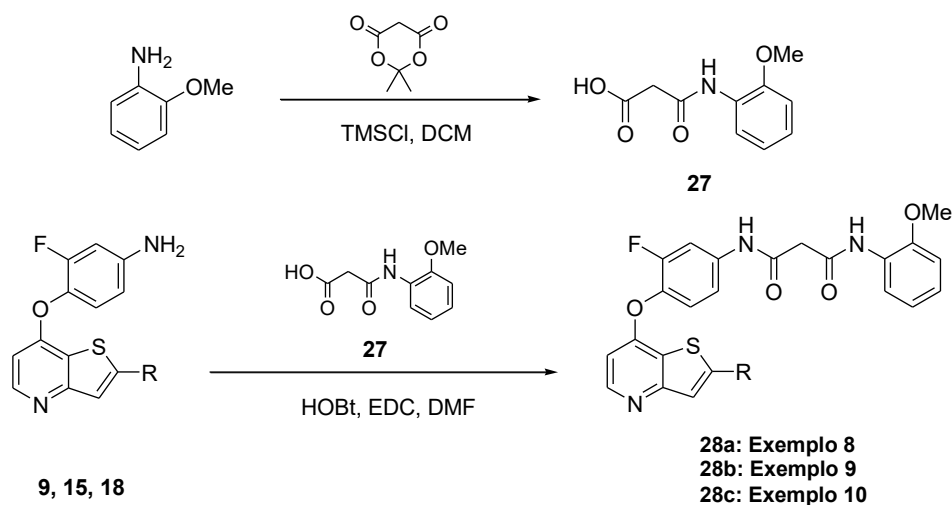
Tabela 1



5c-f: Exemplos 3-7

comp osto	Ex.	R	Nome	Caracterização
5c	3		<i>N</i> -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,23 (amplo, s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 2H). MS (m/z): 501,1 (M+H).
5d	4		<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-Etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ - fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,82 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (amplo, s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,43 (t, 3H). MS (m/z): 516,0 (M+H).
5e	5		<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(piridina-3-il)malonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,92 (amplo, s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (s, 2H). MS (m/z): 502,4 (M+H).

comp osto	Ex.	R	Nome	Caracterização
5f	6		N ¹ -(3-Flúor-4-(2-(pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-N ³ -fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, J = 13,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,20 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H). MS (m/z): (M+1) 519,2 (100%).
5g	7		(<i>R</i>)-N ¹ -(4-(2-(3-Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N ³ -fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (m/z): 562,1 (M+H).

Esquema 8Exemplo 8

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (28a)

Etapa 1: ácido 3-(2-Metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (27)

[00534] A uma solução de 2-metoxibenzenoamina (1,1 g, 8,93 mmols) em DCM (90 mL) foi adicionado TMSCl (1,1mL, 8,93mmol) em temperatura ambiente [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. e Couturier, D. *Tetrahedron Lett.*; 30; 23; 1989; 3073-3076.]. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos antes da adição de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,29g, 8,93mmol) e então a agitação para mistura foi continuada durante mais 2 horas. Água (1 mL) foi adicionado, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi despejado em solução de NaHCO₃ saturada, e extraído com EtOAc. A fase aquosa foi coletada, acidificada com HCl concentrado para pH ~4, extraída com EtOAc, o extrato foi seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente CHCl₃/MeOH/AcOH 9:1:0,1) para fornecer o composto 27

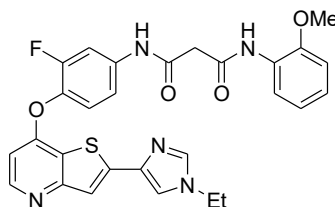
(0,56 g, 30% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,62 (bs, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (s, 2H). MS (m/z): 210,1 (M+H).

Etapa 2: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (28a)

[00535] A uma solução do ácido (27) (75 mg, 0,36 mmol) e HOBT (54 mg, 0,40 mmol) em DMF (6 mL), foi adicionada amina 9 (135 mg, 0,40 mmol). Após agitação durante 5 minutos, EDC (84 mg, 0,42 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante mais 4 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi derramada em solução de NaHCO_3 , extraída com EtOAc; a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Aquasil C-18, gradiente MeOH/água de 60:40 para 95:5) para fornecer 28a (105 mg, 55% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,80 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 2H). MS (m/z): 532,0 (M+H).

Exemplo 9

N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (28b)

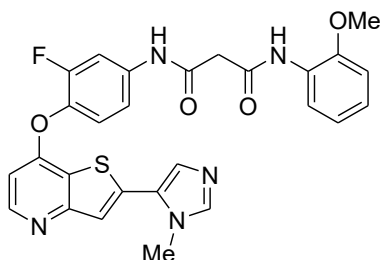


[00536] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2) porém substituindo a amina 9 pela amina 15, o composto do título 28b foi obtido em 69% de rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (amplo, s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H),

7,55 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 546,0 (M+H).

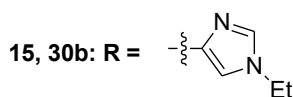
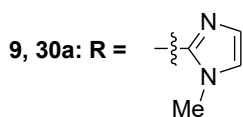
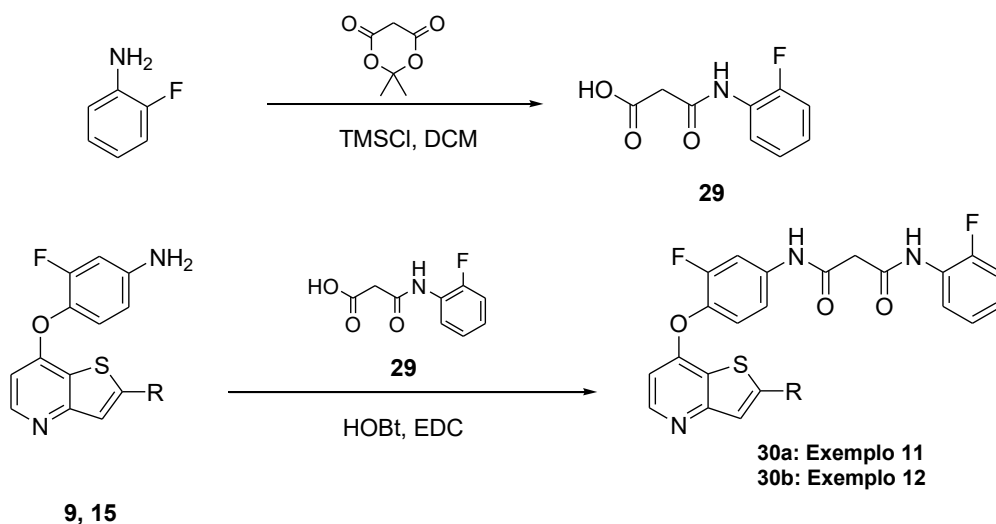
Exemplo 10

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (28c)



[00537] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2) porém substituindo a amina 9 pela amina 18, o composto do título 28c foi obtido em 24% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 2H) 6,63 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). MS (m/z): 531,8 (M+H).

Esquema 9



Exemplo 11

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (30a)

Etapa 1: ácido 3-(2-Fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (29)

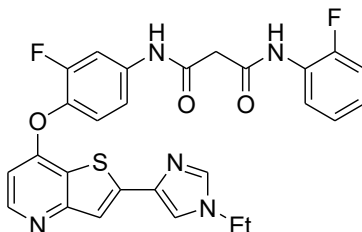
[00538] A uma suspensão de 2-fluorobenzenoamina (1 mL, 7,80 mmols) em DCM (78 mL) foi adicionado TMSCl (0,99 mL, 7,80 mmols) em temperatura ambiente [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. e Couturier, D. *Tetrahedron Lett.*; 30; 23; 1989; 3073-3076.]. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos então 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,12 g, 7,80 mmols) foi adicionado e a mistura combinada foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em solução de NaHCO₃, que foi lavada com EtOAc. A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado para pH ~3, extraída com EtOAc; o extrato foi seco (Na₂SO₄ anidro) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente CHCl₃/MeOH/AcOH 8:1:0,1) para fornecer o ácido 29 (0,4 g, 26% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,67 (s, amplo, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,43 (s, 2H). MS (m/z): 198,0 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (30a)

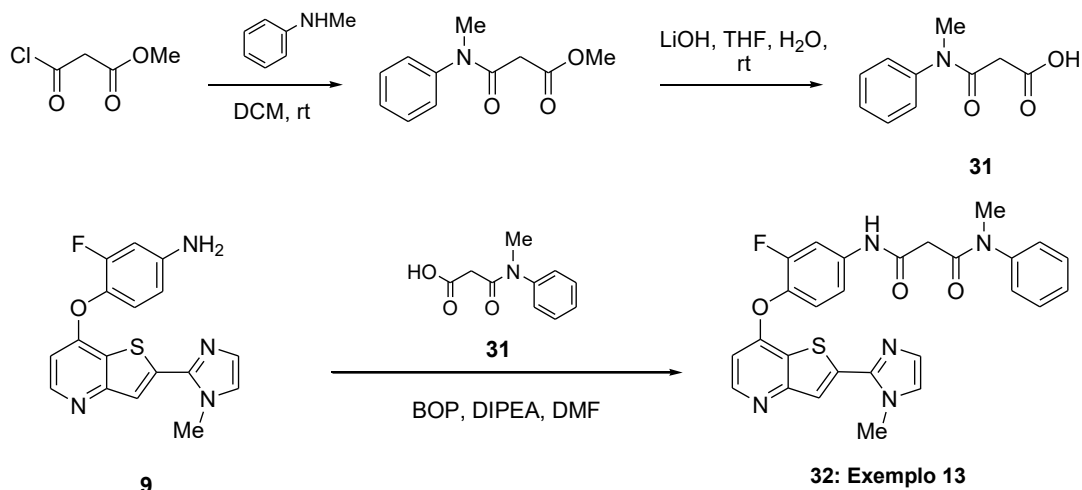
[00539] Partindo da amina 9 e seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2) porém substituindo o ácido 27 pelo ácido 29, o composto do título 30a foi obtido como um sólido branco em 5% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,50 (t, 2H) 7,42 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (s, 2H). MS (m/z): 520,1 (M+H).

Exemplo 12

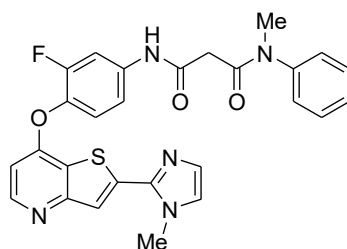
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)-malonamida (30b)



[00540] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 30a (Exemplo 12, Etapa 2) porém substituindo a amina 9 pela amina 15, o composto do título 30b foi obtido em 42% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). MS (*m/z*): 534,0 (*M*+*H*).

Esquema 10Exemplo 13

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida (32)



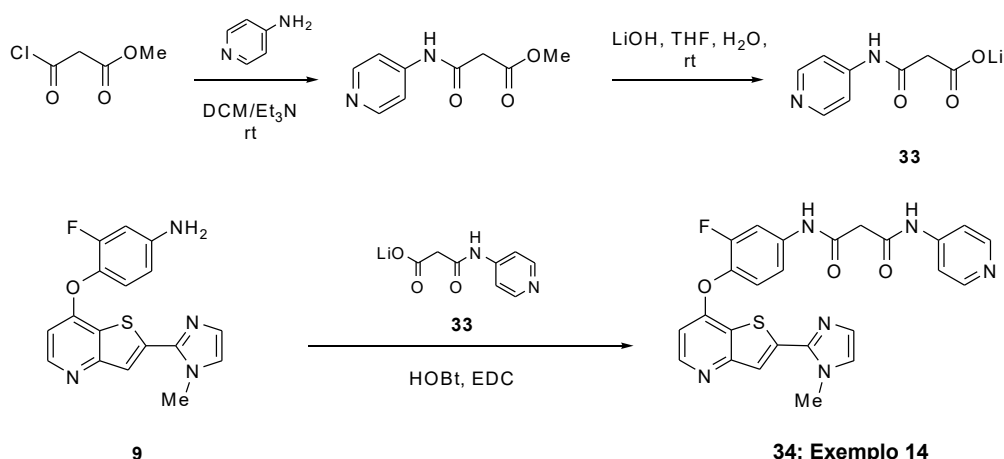
Etapa 1: ácido 3-(Metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (31)

[00541] Uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (1 mL, 9,32 mmols) e N-metil anilina (1,01 mL, 9,32 mmols) em DCM (18,6 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo (éster de metila de ácido *N*-metil-*N*-fenil-malonâmico, 2,55 g) foi dissolvido em THF (9 mL). Uma solução de LiOH x H₂O (0,782 g, 18,64 mmols) em água (9 mL) foi adicionada e a mistura agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. O THF foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl a 1N (até o pH~3) então extraída com EtOAc. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o ácido 31 (1,67 g, 93% de rendimento) como uma espuma marrom. MS (m/z): 194,0 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida (32)

[00542] A uma solução da amina 9 (80 mg, 0,235 mmol), ácido 31 (47 mg, 0,235 mmol), e BOP (114,6 mg, 0,254 mmol) em DMF (2,4 mL), DIPEA (0,164 mL, 0,941 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), água (50 mL) foi adicionada e a mistura filtrada através de um filtro de papel. A fase orgânica foi separada, lavada com água (50 mL), salmoura (20 mL), secada (Na₂SO₄ anidro) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EtOAc/MeOH 10:1) para fornecer o composto do título 32 (36,2 mg, 30% de rendimento) como um sólido cremoso. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 8H), 7,03 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,52 (3H, s). MS (m/z): 516,3 (M+H).

Esquema 11



Exemplo 14

*N*¹-(3-Flúor-4-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi]-fenil)-*N*³-piridin-4-il-malonamida (34)

Etapa 1: 3-oxo-3-(piridin-4-ilamino)propanoato de lítio (33)

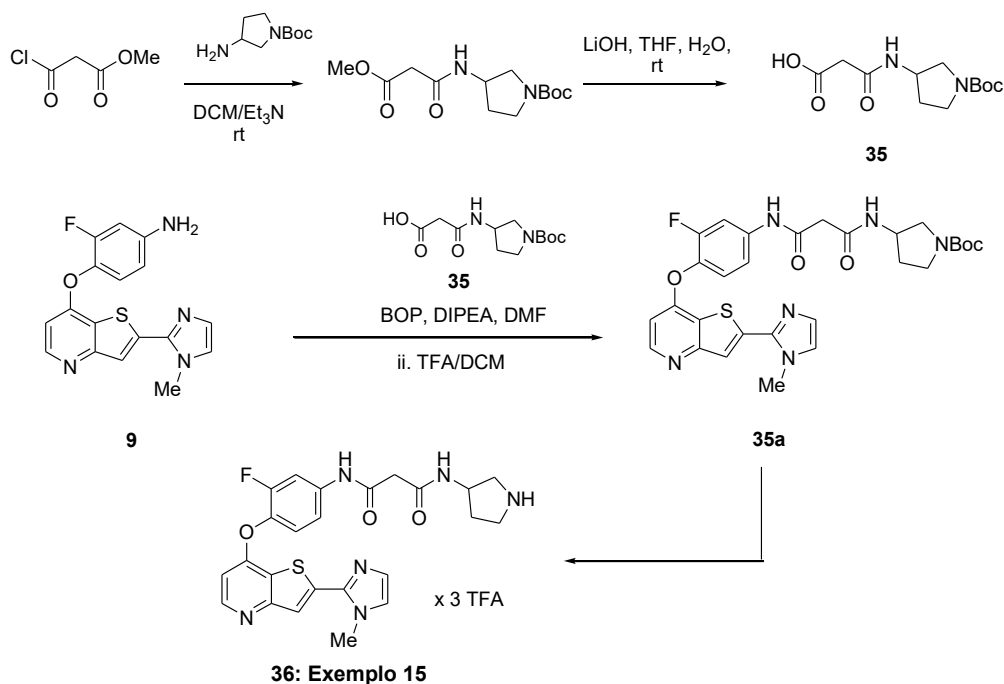
[00543] Uma mistura de 3-cloro-3-oxopropanoato (1 mL, 9,32 mmols), piridin-4-amina (0,88 g, 9,32 mmols), e Et₃N (1,3 mL, 9,32 mmols) em DCM (18,6 mL) foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EtOAc/MeOH, 19/1) para produzir 3-oxo-3-(piridin-4-ilamino)propanoato de metila (507,7 mg). Parte deste material (207 mg) foi redissolvido em THF (1 mL); tratado com LiOH x H₂O (90 mg, 2,14 mmols) em H₂O (1 mL) durante 1 hora em temperatura ambiente. O THF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título 33 (contendo 1 equivalente LiCl) (243,1 mg, 100% de rendimento) como um sólido branco, o qual foi empregado na etapa seguinte sem outra purificação. MS (m/z): 181,0 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(piridin-4-il)malonamida (34)

[00544] O composto do título foi obtido partindo da amina 9 de acordo com o procedimento descrito para 5b (Exemplo 2, Etapa 6) porém substituindo o ácido 27 pelo sal 33 (57 mg, 0,251 mmol). Após a purificação (HPLC preparativa, coluna C-18, MeOH 60% para MeOH

95% em água) o composto do título 34 foi obtido como um sólido macio branco em 23% de rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,68 (s, 2H), 8,45 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,31 (bs, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,52 (2H, s). MS (m/z): 503,3 ($M+H$).

Esquema 12



Exemplo 15

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(pirrolidina-3-il)malonamida (36)

Etapas 1: 3-(3-cloro-3-oxopropanamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-Butila (35)

[00545] Uma mistura de 3-cloro-3-oxopropanoato (0,235 mL, 2,2 mmols), 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (410 mg, 2,2 mmols), DCM (4,4 mL) e DIPEA (0,766 mL, 4,4 mmols) foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em THF (2,2 mL), tratado com LiOH x H_2O (0,185 g, 4,4 mmols) em água (2,2 mL) durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrado sob

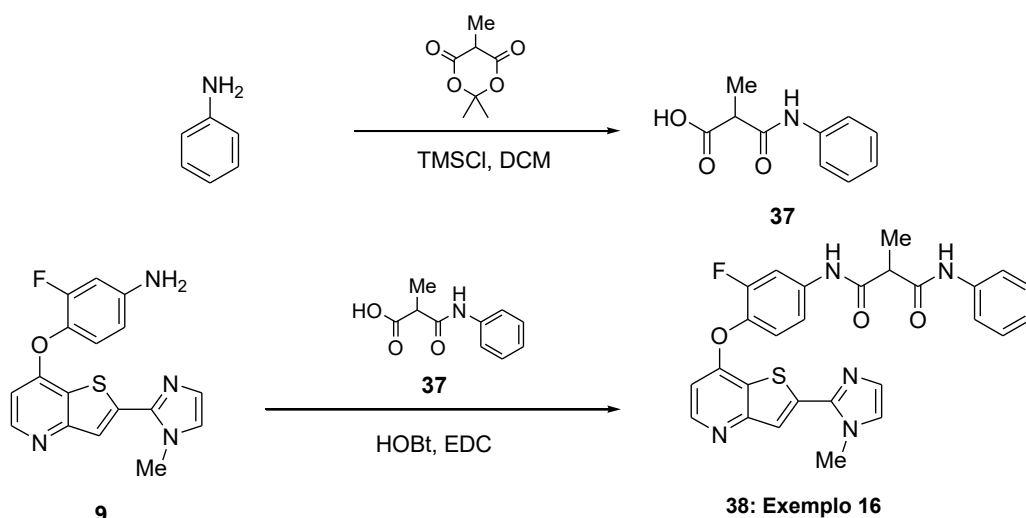
pressão reduzida para remover o THF. A solução aquosa remanescente foi extraída com EtOAc, acidificada com HCl a 2N (até pH~5), extraída novamente com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 35 (286 mg, 48% de rendimento) como uma espuma marrom-claro o qual foi empregado na etapa seguinte sem outra purificação. MS (m/z): 273,1 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(pirrolidin-3-il)malonamida (36)

[00546] A uma solução da amina 9 (80 mg, 0,235 mmol), ácido 35 (64 mg, 0,235 mmol) e BOP (114,6 mg, 0,254 mmol) em DMF (2,4 mL) foi adicionado DIPEA (0,164 mL, 0,941 mmol) e a mistura agitada 2 horas em temperatura ambiente. EtOAc (100 mL) e água (50 mL) foram adicionados e a mistura foi filtrada através de um filtro de papel. A fase orgânica foi coletada, lavada com água (50 mL), salmoura (20 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EtOAc/MeOH 7:1) fornecendo 3-(3-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-3-oxopropanamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (35a, 29,7 mg, 21% de rendimento) como um sólido transparente. MS (m/z): 595,1 (M+H). Este material foi dissolvido em uma solução de TFA (0,5 mL) e DCM (0,5 mL) e agitado durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi liofilizada. O sólido resultante foi purificado por HPLC preparativa (coluna Aquasil C-18, gradiente: MeOH 60% para MeOH 95% em água) para fornecer o composto do título 36 como sal de tris-trifluoroacetato (13,9 mg, 35%), sólido macio cremoso. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,51 (s, 1H), 8,81 (bs, 1H),

8,72 (bs, 1H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). MS (m/z): 495,2 (M+H).

Esquema 13



Exemplo 16

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-metil-*N*³-fenilmalonamida (38)

Etapa 1: 2-Metil-ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (37)

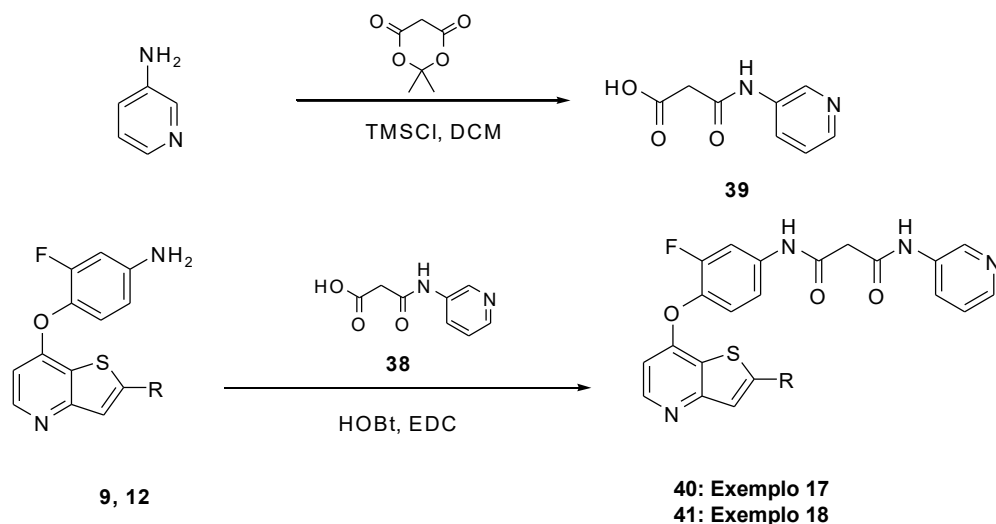
[00547] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 1 (Exemplo 2, Etapa 1, Esquema 2) o composto do título 37 foi obtido como um sólido branco (58% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,61 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,47 (q, 1H), 1,31 (d, 3H). MS (m/z): 194,1 (M+H).

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-metil-*N*³-fenilmalonamida (38)

[00548] Partindo da amina 9 e seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2) porém substituindo ácido 27 pelo ácido 37, o composto do título 38 foi obtido como um sólido branco (20% de rendimento). ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H),

7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 2H) 7,57-7,48 (m, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). MS (m/z): 516,1 (M+H).

Esquema 14



Exemplo 17

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-metil-*N*³-(piridina-3-il)malonamida (40)

Etapas 1: ácido 3-Oxo-3-(piridina-3-ilamino)propanóico (39)

[00549] A uma suspensão de piridina-3-amina (1 g, 10,6 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado TMSCl (1,3 mL, 10,6 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. 2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,44 g, 10,6 mmols) foi adicionado e a mistura combinada agitada durante a noite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em solução diluída de NaHCO₃ e lavado com EtOAc. A fase aquosa foi coletada e acidificada com HCl concentrado para pH ~3 e extraída com EtOAc. O extrato foi seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O sólido remanescente foi purificado por cromatografia instantânea (eluente CHCl₃/MeOH/AcOH 8:1:0,1) para fornecer o

composto do título 39 como um sólido branco (0,5 g, 26% de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,04 (bs, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 2,97 (s, 2H). MS (m/z): 181,1 ($M+H$).

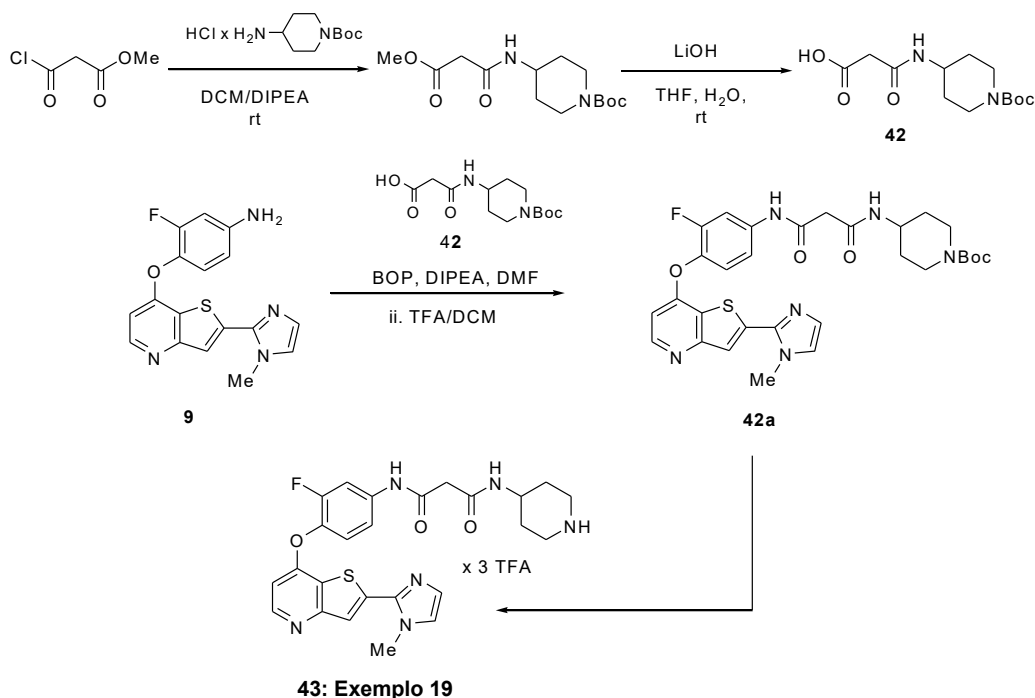
Etapa 2: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(piridina-3-il)malonamida (40)

[00550] A uma solução de ácido 39 (58 mg, 0,32 mmol) e HOBt (47 mg, 0,35 mmol) em DMF (5 mL), foi adicionado amina 9 (108 mg, 0,32 mmol). Após agitação durante 5 minutos, EDC (75 mg, 0,39 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente então derramada em solução de NaHCO_3 diluído e extraída com EtOAc. O extrato foi seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Aquasil C-18, gradiente: MeOH em água 60% para 95%) para fornecer o composto do título 40 como um sólido branco. (20 mg, 12%) ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,56 (s, 2H). MS (m/z): 503,1 ($M+H$).

Exemplo 18

N -(3-Flúor-4-[2-(3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi]fenil)- N' -piridin-3-il-malonamida (41)

[00551] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 40 (Exemplo 17, Etapa 2, Esquema 14) porém substituindo a amina 9 pela amina 12, o composto do título 41 foi obtido em 33% de rendimento (Esquema 14) ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (q, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (s, 2H). MS (m/z): 502,7 ($M+H$).

Esquema 15**Exemplo 19**

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(piperidin-4-il)malonamida (43)

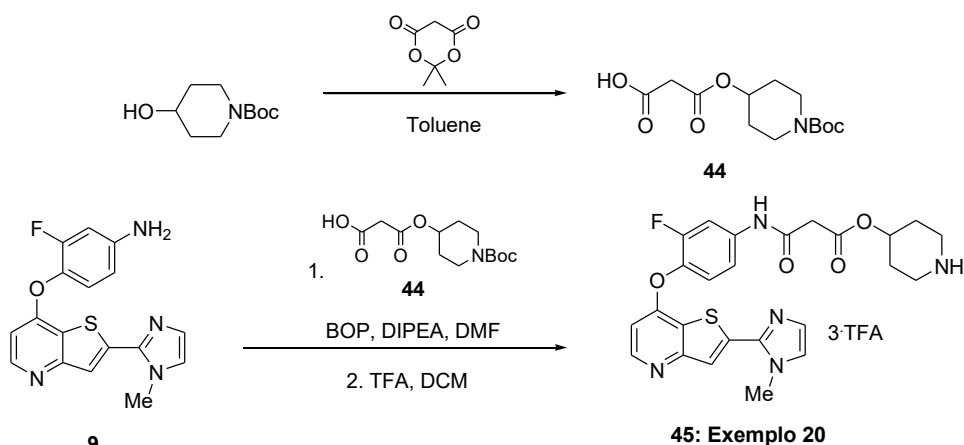
Etapa 1: ácido 3-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-3-oxopropanoico (42)

[00552] Uma mistura de cloridrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (512 mg, 2,16 mmols), 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (232 µL, 2,16 mmols), e DIPEA (828 µL, 4,75 mmols) em DCM (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EtOAc) para fornecer 4-(3-metóxi-3-oxopropanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido branco (500 mg, 78%). MS (*m/z*): 301,1 (*M*+*H*). Este material (500 mg, 1,67 mmol) foi dissolvido em MeOH/THF/H₂O (2 mL/2 mL/1 mL), e LiOH x H₂O (280 mg, 6,75 mmols) foi adicionado à solução. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente CH₃Cl/MeOH/AcOH) para fornecer

o composto do título 42 (300 mg, 63% de rendimento) como xarope amarelado. MS (m/z): 287,1 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(piperidin-4-il)malonamida (43)

[00553] A uma solução de ácido 42 (76 mg, 0,266 mmol) e HOBT (40 mg, 0,30 mmol) foi adicionado amina 9 (100 mg, 0,29 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. EDC (62 mg, 0,32 mmol) foi adicionado e a mistura combinada foi agitada durante mais 48 horas. Mais 42 (38 mg, 0,133 mmol) e EDC (31mg, 0,16 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante outras 24 horas. Novamente mais 42 (38 mg, 0,133 mmol) e EDC (31 mg, 0,16 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante mais 24 horas então dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro e então concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 4-(3-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-3-oxopropanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila 42a (20 mg, 13% de rendimento) como um sólido branco. Este material foi dissolvido em uma solução de TFA/DCM (1 mL/2 mL), agitado durante 20 minutos e concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Aquasil C-18, gradiente, MeOH 60% para MeOH 95% em água) para fornecer o composto do título 43 como um sal de tris-trifluoroacetato (31 mg, 99%), sólido branco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,49 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,56 (m, 2H). MS (m/z): 509,1 (M+H).

Esquema 16Exemplo 20

Éster de piperidin-4-il de ácido N-{3-flúor-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico (45)

Etapa 1: ácido 3-(1-(terc-Butoxicarboni)piperidin-4-ilóxi-3-oxopropanoico (44)

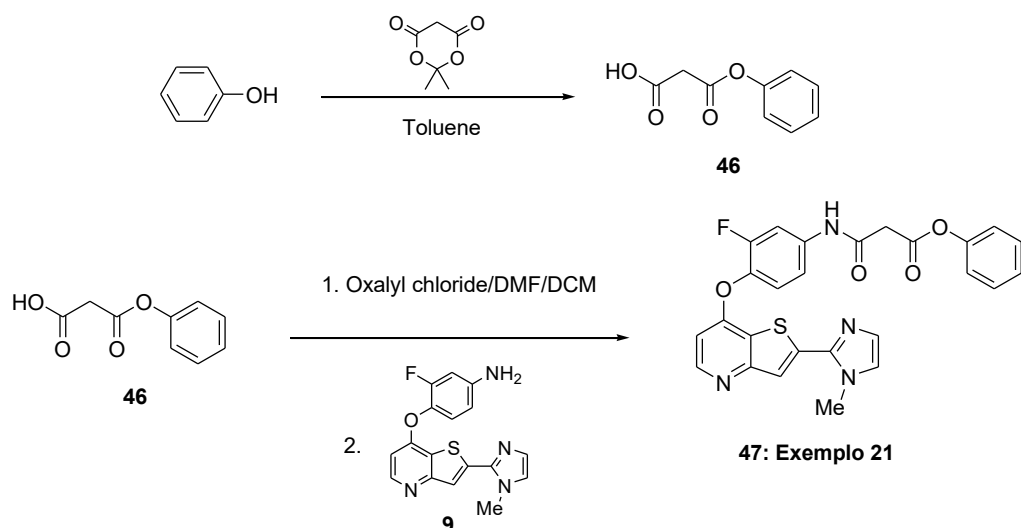
[00554] Uma mistura de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 4,97 mmols) e 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,72 g, 4,97 mmols) em tolueno foi refluxada durante a noite [Ryu, Y.; Scott, A. I.; *Tetrahedron Lett.*; 44; 40; 2003; 7494-7502]. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de NaHCO₃. A fase aquosa foi coletada, acidificada com HCl a 2N e extraída com EtOAc. O extrato foi concentrado para fornecer o composto do título 44 (0,816 g, 57% de rendimento) como xarope incolor. MS (m/z): 288,1 (M+H).

Etapa 2: Éster de piperidin-4-il de ácido N-{3-flúor-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico (45)

[00555] A uma solução de amina 9 (355 mg, 1,05 mmol), ácido 44 (300 mg, 1,05 mmol) e BOP (464 mg, 1,05 mmol) em DMF (10 mL), DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) foi adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, dividida entre EtOAc e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura; secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por

cromatografia instantânea (eluente EtOAc/MeOH) seguido por cristalização de MeOH, para produzir um material sólido o qual foi dissolvido em DCM (1 mL) e TFA (1 mL), agitado durante 30 minutos e concentrado para fornecer o composto-alvo 45 como um sal de tris-trifluoroacetato (30 mg, 5% de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,42 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,0 (m, 4H), 4,02 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). MS (m/z): 510,0 (M+H).

Esquema 17



Exemplo 21

Éster de fenila de ácido N-{3-flúor-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico (47)

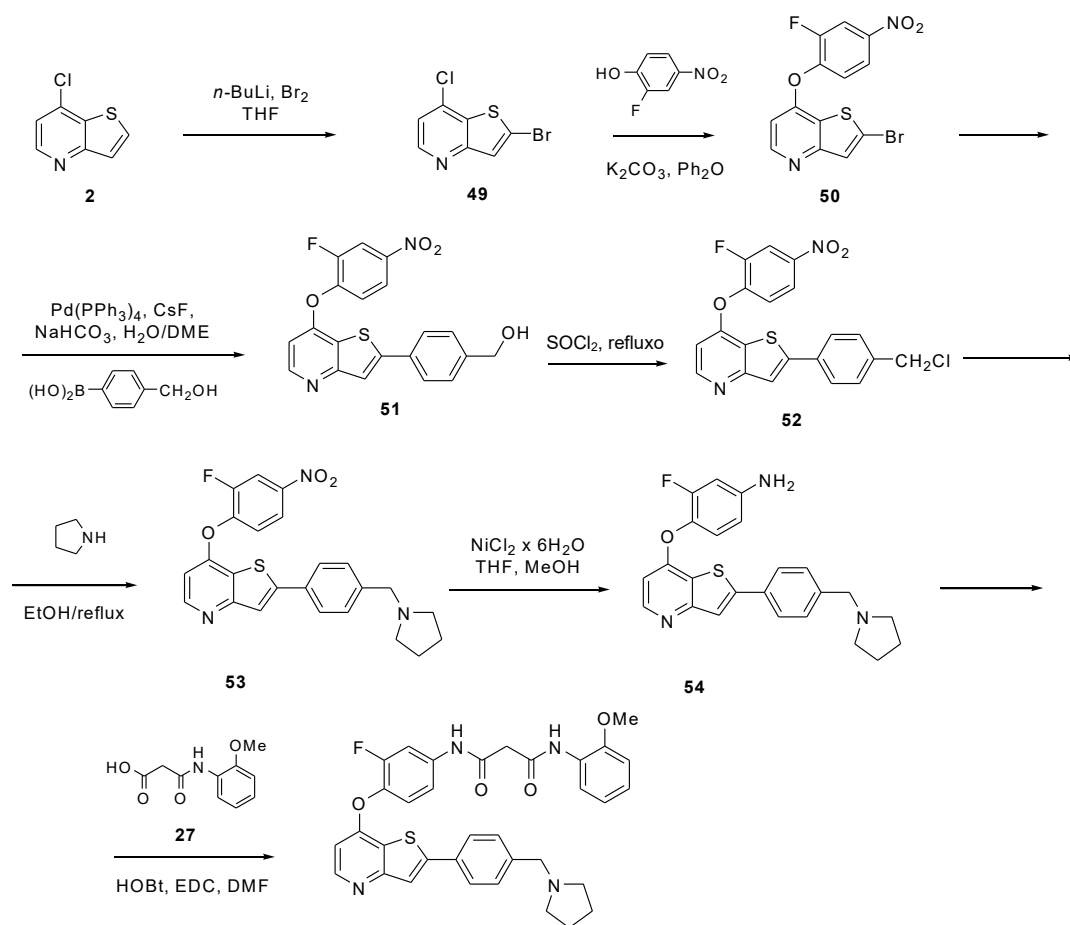
Etapa 1: ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanóico (46)

[00556] Uma solução de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5 g, 34,69 mmols) e fenol (3,26 g, 34,69 mmols) em tolueno (69 mL) [Ryu, Y.; Scott, A. I.; *Tetrahedron Lett.*; 44; 40; 2003; 7494-7502], foi refluxada durante 5 horas, resfriada à temperatura ambiente, e extraída com solução de NaHCO_3 saturada, o extrato aquoso foi lavado com tolueno e acidificado com HCl concentrado (pH ~3). A solução acídica foi extraída com DCM e a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão

reduzida para fornecer o composto do título 46 (3,88 g, 21,55 mmols, 62%) como um sólido branco. MS: 181,1 (M+H).

Etapa 2: Éster de fenila de ácido N-{3-flúor-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico (47)

[00557] A uma solução de ácido 46 (63,5 mg, 0,353mmol) em DCM (3,5 mL) contendo uma gota de DMF foi adicionado cloreto de oxalila (0,032 mL, 0,37 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada 1 hora em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (0,7 mL) e adicionado a uma solução da amina 9 (100 mg, 0,294 mmol) em uma mistura de DMF (0,5 mL) e DCM (2,5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e o DCM foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Aquasil C-18, gradiente, MeOH 60% para MeOH 95% em água) para fornecer 47 (4,8 mg, 3,2% de rendimento) como um sólido macio branco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,70 (s, 2H), 8,5 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,5 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). MS (m/z): 503,3 (M+H).

Esquema 18**48: Exemplo 22****Exemplo 22**

N'-(3-Flúor-4-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (48)

Etapas 1: 2-Bromo-7-cloro-tieno[3,2-*b*]piridina (49)

[00558] A uma solução agitada de 2 (10,12 g, 5,59 mmols) em THF seco (200 ml) a -78°C foi adicionado *n*-BuLi (24 ml, 76,7 mmols, solução em hexanosa 2,5 M) e a suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos. Bromo (18,9 g, 120 mmols) foi vagarosamente adicionado e a mistura de reação foi agitada durante mais 30 minutos, extinguida com água e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna (eluente EtOAc/Hexano 9:1) forneceu o composto do título 49 (10,5 g, 71% de rendimento) como um

sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,62 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H).

Etapa 2: 2-Bromo-7-(2-flúor-4-nitro-fenóxi)-tieno[3,2-*b*]piridina (50)

[00559] Uma mistura de 49 (5,1 g, 20,5 mmols), carbonato de potássio (5,65 g, 4 mmols) e 2-flúor-4-nitrofenol (4,82 g, 30,7 mmols) foi aquecida a 190°C em Ph_2O (25 ml) durante 3 horas. Após resfriar à temperatura ambiente ela foi diluída com DCM e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente etil acetato/hexano 3:1) para fornecer o composto do título 50 como um sólido amarelo (5,4 g, 71% de rendimento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,55 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 2,5$ e $10,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (d, $J = 5,47$ Hz, 1H).

Etapa 3: (4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)metanol (51)

[00560] A uma solução de 50 (1,0 g, 2,71 mmols) em DME seco (20 ml) foi adicionado ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico (823 mg, 5,4 mmols), NaHCO_3 (682 mg, 8,13 mmols), CsF (820 mg, 5,4 mmols) e água (10 ml), e a mistura de reação foi refluxada sob nitrogênio durante 2 horas. Após resfriar à temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em EtOAc e a solução resultante foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado e o sólido resultante foi triturado com Et_2O para fornecer o composto do título 51 como um sólido branco (880 mg, 82% de rendimento). MS (m/z): 397,1 ($M+H$).

Etapa 4: 2-(4-(Clorometil)fenil)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (52)

[00561] O álcool 51 (880 mg, 2,22 mmols) foi suspenso em SOCl_2 (10 ml) e a mistura de reação foi refluxada durante 1 hora, resfriada e cuidadosamente derramada em uma mistura de gelo/água. Um precipitado formou-se, o qual foi coletado por filtração e lavado com

mais água fria. O material foi seco sob pressão reduzida e empregado diretamente na próxima etapa (produto bruto, >100% de rendimento).

MS (m/z): 415,1 (M+H)

Etapa 5: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridina (53)

[00562] A uma suspensão de 52 (444 mg, 0,98 mmol, material bruto da etapa anterior) em iPrOH (10 ml) foi adicionado pirrolidina (210 mg, 2,96 mmols) e a mistura de reação foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A solução foi lavada com água e a camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (eluentes EtOAc para 30% de MeOH em EtOAc), para fornecer o composto do título 53 (200 mg, 45% de rendimento) como um sólido alaranjado. MS (m/z): 450,2 (M+H).

Etapa 6: 3-Flúor-4-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi]-fenilamina (54)

[00563] A uma solução do composto nitro 53 (256 mg, 0,57 mmol) em uma mistura de MeOH (12 mL) e THF (4 mL) a 0°C foi adicionado NiCl₂·6H₂O (279 mg, 1,14 mmol), seguido por adição em porções de NaBH₄ (87 mg, 2,27 mmols). A mistura de reação tornou-se escura após 15 minutos, e foi filtrada através de uma almofada de Celita; o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em HCl a 2N e os sólidos foram removidos por filtragem. O filtrado foi basificado com NH₄OH para pH ~10 então extraída com EtOAc. A fase orgânica foi concentrada para fornecer o composto do título 54 (260 mg, bruto, >100% de rendimento, HPLC puro) como uma espuma amarelada. MS (m/z): 420,1 (M+H).

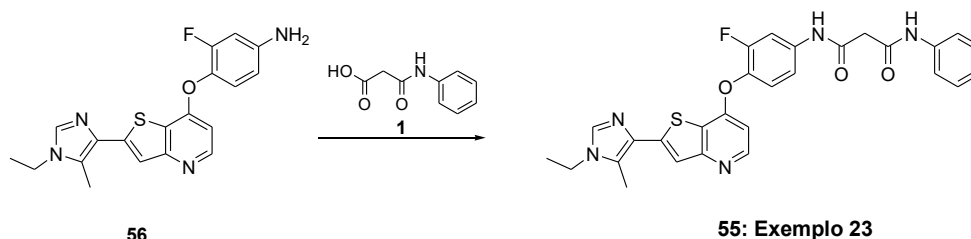
Etapa 7: N¹-(3-Flúor-4-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (48)

[00564] A uma solução de amina 54 (260 mg, 0,57 mmol, bruto) em DMF (6 mL), foram adicionados ácido 27 (108 mg, 0,52 mmol) e HOBT (77 mg, 0,57 mmol). Após agitação durante 5 minutos, EDC (120 mg, 0,63 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 4 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Aquasil C-18, gradiente, MeOH 60% para MeOH 95% em água) para fornecer o composto do título 48 (160 mg, 46% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,87 (bs, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H). MS (m/z): 610,0 ($M+H$).

Exemplo 23

N^1 -(4-(2-(1-Etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -fenilmalonamida (55)

Esquema 19



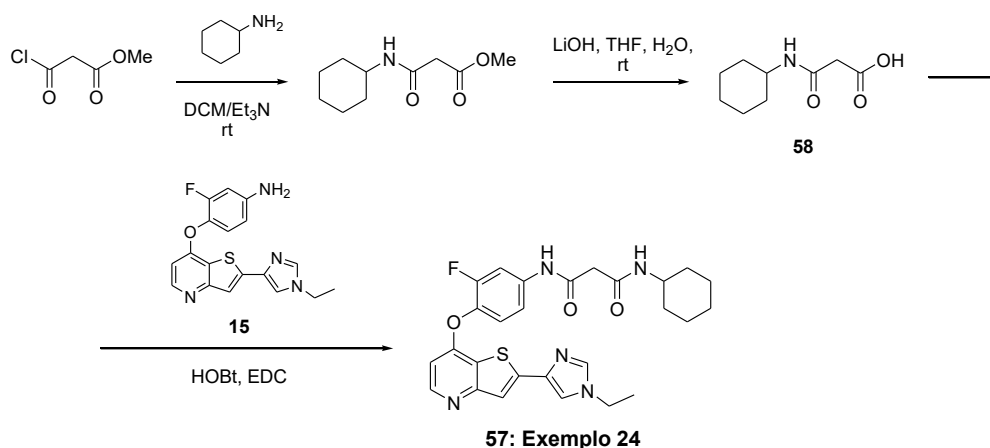
[00565] A uma solução da amina 56 (WO 2006010264) (189 mg, 0,513 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado o ácido 1 (184 mg, 2 eq, 1,03 mmol), HOBT (139 mg, 2 eq, 1,03 mmol) e EDC (197 mg, 2 eq, 1,03 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, concentrada à securo e dividida entre EtOAc/MeOH e água. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (MeOH a 10% em Et₂O para MeOH a 20% em Et₂O) para fornecer o composto do título 55 (80

mg, 29% de rendimento) como um sólido macio amarelo. ^1H RMN (400 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm) 10,55 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,44$ e 13,11 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,61$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,30 (dt, $J = 2,15$ e 6,65 Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 1,17$ e 2,35 Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 0,78$ e 5,52 Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 7,24$ Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,24$ Hz, 3H). MS (m/z): 530,0 ($M+H$).

Exemplo 24

N^1 -Cicloexil- N^3 -(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida (57)

Esquema 20



Etapa 1: ácido 3-(Cicloexilamino)-3-oxopropanoico (58)

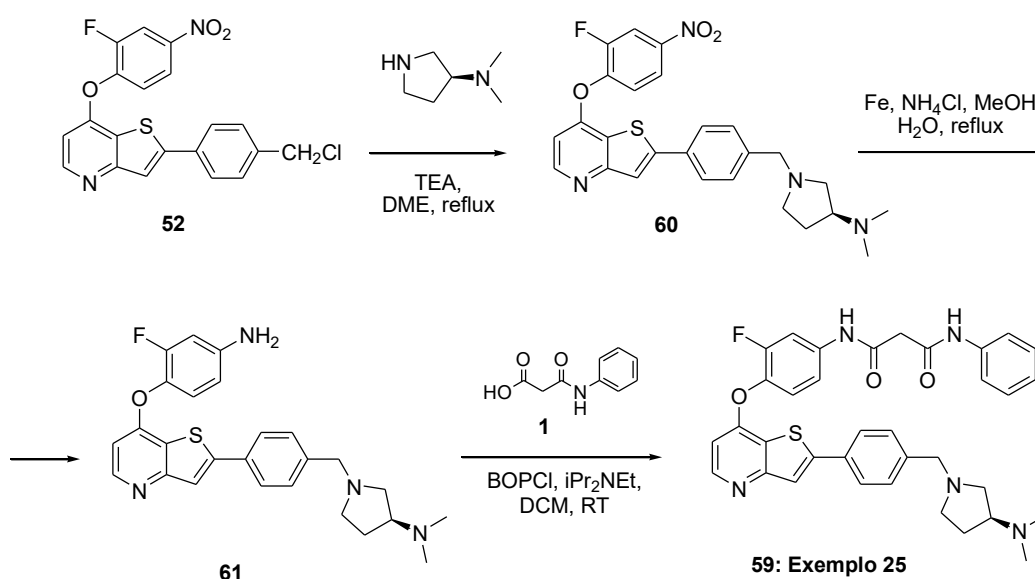
[00566] A uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (2,2 g, 16,1 mmols) em DCM seco (30 ml) a 0°C foi adicionado ciclohexilamina (4,0 g, 40,3 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com HCl diluído, NaHCO_3 saturado em seguida bastante salmoura. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro em seguida filtrada e concentrada. A amida bruta resultante foi empregada diretamente na próxima etapa sem nenhuma purificação adicional (3,2 g, 100%). A uma solução deste material (500 mg, 2,51 mmols) em THF/água (1:1, 20 ml) foi adicionado NaOH (200 mg, 5,02 mmols) e a mistura foi agitada durante 3 horas em temperatura

ambiente. A mistura foi extraída com Et₂O em seguida a fase aquosa foi acidificada para pH 1 e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro em seguida filtrada e concentrada para fornecer o composto do título 58 como um sólido bege (450 mg, 97% de rendimento). MS (m/z): 186,2 (M+H).

Etapas 2: *N*¹-Cicloexil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida (57)

[00567] O composto do título foi obtido partindo da amina 15 (117 mg, 0,33 mmol) de acordo com o procedimento descrito para 55 porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 58 (122 mg, 0,66 mmol). Após a purificação por cromatografia de coluna (EtOAc para MeOH a 10% em EtOAc) o composto do título 57 foi obtido como um sólido rosado (7 mg, 5% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,35 e 13,11 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 0,78 e 5,48 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,24 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,24 Hz, 3H), 1,16 (m, 4H). MS (m/z): 522,1 (M+H).

Esquema 21



Exemplo 25

(*S*)-*N*¹-(4-(2-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-

b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (59)

Etapa 1: (S)-1-(4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (60)

[00568] A uma suspensão de 52 (1,0 g, 2,41 mmols) em DME (~ 20 ml) foi adicionado (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (413 mg, 3,62 mmols) e TEA (486 mg, 2 eq, 4,82 mmols) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante uma hora. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada em seguida concentrada. A mistura foi dividida entre EtOAc/H₂O e o sistema bifásico foi filtrado e o sólido amarelo resultante foi coletado por filtração para fornecer o composto do título 60 (450 mg, 38% de rendimento). A fase orgânica foi separada do sistema bifásico; ela foi então secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (9:1 EtOAc:MeOH + 1% de solução de NH₄OH concentrado) para fornecer uma quantidade adicional de 60 (82 mg, 7% de rendimento). MS (m/z): 493 (M+H).

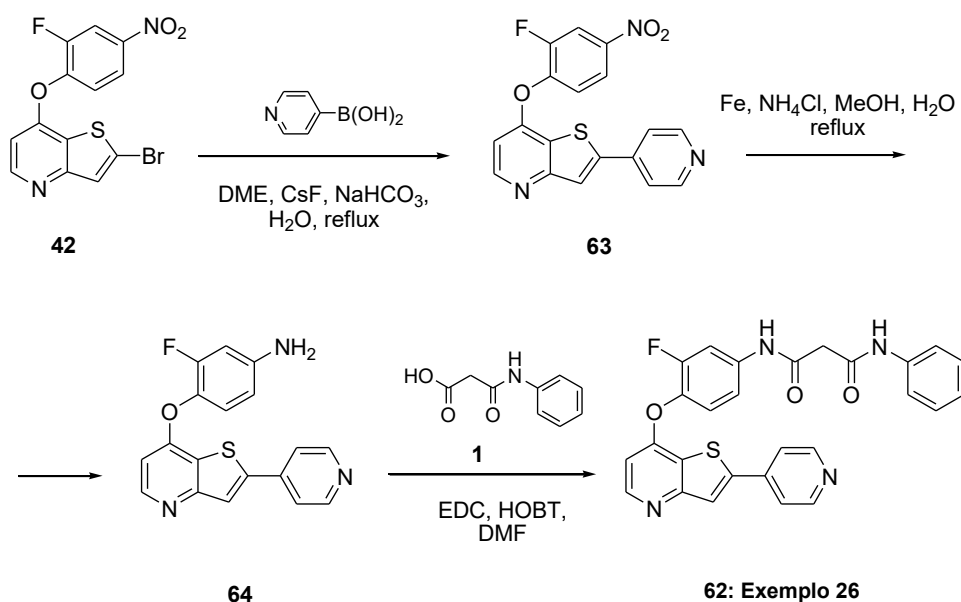
Etapa 2: (S)-N¹-(4-(2-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil) fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (59)

[00569] A uma suspensão do 60 (200 mg, 0,41 mmol) em MeOH (~ 5 ml) e água (~2 ml) foi adicionado cloreto de amônio (18 mg, 0,84 eq, 0,34 mmol) e Fe (207 mg, 9 eq, 3,69 mmols) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite em seguida concentrada. A mistura foi dividida entre DCM/H₂O e o DCM foi coletado, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer a amina 61, que foi usada diretamente na etapa seguinte (189 mg, 100%).

[00570] A uma solução do ácido 1 (148 mg, 2 eq, 0,826 mmol) em DCM seco (7 ml), a 0°C, foi adicionado, BOPCl (210 mg, 2 eq, 0,826 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. Uma solução da amina 61 (189 mg, 0,409 mmol) e iPr₂NEt (316 mg, 6 eq,

2,45 mmols) em DCM seco (~7 ml) foi então adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada à secura e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada, a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de NaHCO₃ em seguida coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (2:8 MeOH/EtOAc +1% de solução de NH₄OH) para fornecer o produto desejado 59 como um sólido esbranquiçado (54 mg, 21% de rendimento), ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,15 e 13,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (t, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 0,78 e 5,48 Hz, 1H), 3,60 (m, 10H), 2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (m, 1H). MS (*m/z*): 624,0 (*M*+H). (formiato)

Esquema 22



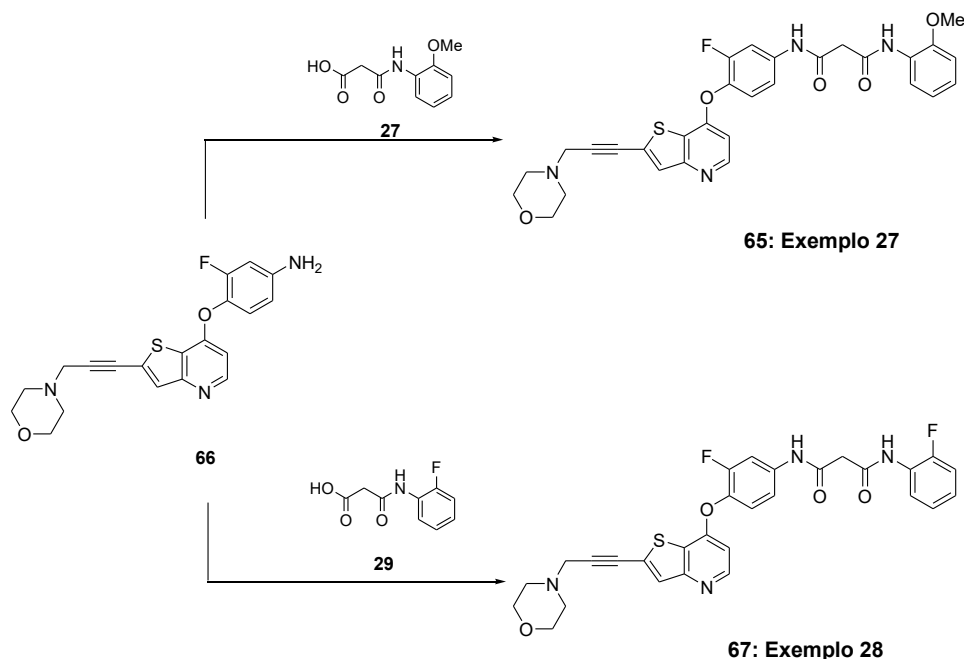
[00571] Uma mistura do composto nitro 50 (890 mg, 2,41 mmols), ácido piridin-4-ilborônico (593 mg, 2 eq, 4,82 mmols), CsF (1,1 g, 3 eq, 7,23 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (278 mg, 0,1 eq, 0,241 mmols) foram suspensos em DME (30 ml) e NaHCO₃ (607 mg, 3 eq, 7,23 mmols), dissolvido em uma quantidade mínima de água, foi adicionada. A mistura foi desaerada por N₂ borbulhante através da solução durante 10 minutos, aquecida ao refluxo durante 4 horas e concentrada à secura. O resíduo formado foi dissolvido em DCM e lavado com água. O DCM foi coletado, secado sobre sulfato de sódio, filtrado e o DCM foi removido por evaporação. O sólido resultante foi triturado com Et₂O para fornecer o composto do título 63 (660 mg, 75% de rendimento), o qual foi empregado sem outra purificação. MS (m/z): 368,0 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(piridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (64)

[00572] A uma suspensão do 63 (660 mg, 1,80 mmol) em MeOH (15 ml) e água (3 ml) foi adicionado cloreto de amônio (81 mg, 0,84 eq, 1,51 mmol) e Fe (907 mg, 9 eq, 16,2 mmols) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite em seguida concentrada. A mistura foi dividida entre DCM/H₂O e o DCM foi coletado, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir a amina 64 que foi usada diretamente na etapa seguinte (607 mg, 100%). A uma solução da amina 64 (607 mg, 1,80 mmol) em DMF seca (~ 7 ml) foi adicionado o ácido 1 (644 mg, 2 eq, 3,6 mmols), HOBT (365 mg, 1,5 eq, 2,7 mmols) e EDC (690 mg, 2 eq, 3,6 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à secura e dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc) para fornecer o composto do título 62 como um sólido branco (150 mg, 17% de rendimento). ¹H

RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,55 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (dt, $J = 1,96$ e $7,43$ Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,70 (dd, $J = 0,78$ e $5,28$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H). MS (m/z): 499,1 (M+H).

Esquema 23



Exemplo 27

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(3-morfolinoprop-1-inil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (65)

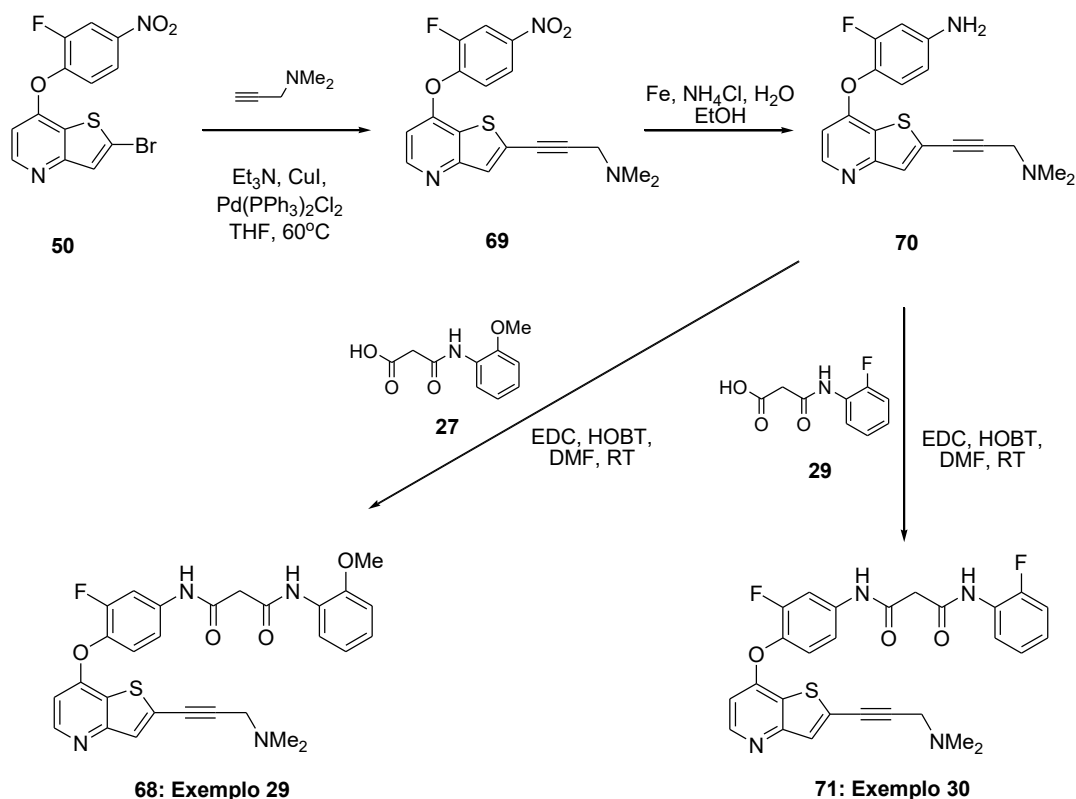
[00573] A uma solução da amina 66 (WO 2006010264) (1,39 g, 3,62 mmols) em DMF (15 ml) foi adicionado o ácido 27 (1,52 g, 2 eq, 7,25 mmols), HOBT (587 mg, 1,2 eq, 4,34 mmols) e EDC (691 mg, 2 eq, 7,25 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à securo e dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc para MeOH a 10% em EtOAc) para fornecer 65 (700 mg, 34% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,17$

e 8,80 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,35$ e $12,91$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,60 (m, 8H), 2,48 (m, 4H). MS (m/z): 575,1 (M+H).

Exemplo 28

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(3-morfolinoprop-1-inil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (67)

[00574] A uma solução da amina 66 (WO 2006010264) (928 mg, 2,42 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado o ácido 29 (953 mg, 2 eq, 4,84 mmols), HOBt (360 mg, 1,1 eq, 2,66 mmols) e EDC (924 mg, 2 eq, 4,84 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 72 horas. A mistura de reação foi concentrada à secura e dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc para 10% de MeOH em EtOAc) para fornecer 67 (600 mg, 44% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,17$ e $8,80$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,35$ e $12,91$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,60 (m, 8H), 2,48 (m, 4H). MS (m/z): 575,1 (M+H).

Esquema 24**Exemplo 29**

*N*¹-(4-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (68)

Etapa 1: 3-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-*N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (69)

[00575] A uma solução de brometo 50 (3,0 g, 8,13 mmols) em THF (40 ml) foi adicionado 4-(prop-2-inil) dimetilamina (2,70 g, 32,5 mmols) [H-W. Tsou, et al. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2719-2734], trietilamina (2,05 g, 2,5 eq, 20,3 mmols), CuI (154 mg, 0,1 eq, 0,813 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (319 mg, 0,056 eq, 0,046 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio e refluxada durante 2 horas, resfriada à temperatura ambiente e absorvida em sílica. A purificação por cromatografia de coluna (eluente EtOAc para 20% de MeOH em EtOAc) forneceu 69 como um sólido amarelo (2,5 g, 83% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,65 (m, 1H), 8,48 (dd, *J* = 2,74 e 10,56 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 6,98 (d,

$J = 5,28 \text{ Hz}$, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 6H).

Etapa 2: N^1 -(4-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (68)

[00576] A uma suspensão de 69 (1,0 g, 2,93 mmols) em EtOH (15 ml) e água (3 ml) foi adicionado cloreto de amônio (132 mg, 0,84 eq, 2,46 mmols) e Fe (1,48 g, 9 eq, 26,4 mmols) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite em seguida concentrada. A mistura foi dividida entre DCM/H₂O e o DCM foi coletado, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer amina 70 que foi usado diretamente na etapa seguinte (900 mg, 90% de rendimento). A uma solução da amina 70 (900 mg, 2,63 mmols) foi adicionado o ácido 27 (1,10 g, 2 eq, 5,27 mmols), HOBT (533 mg, 1,5 eq, 3,95 mmols) e EDC (1,01 g, 2 eq, 5,27 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A DMF foi removido por evaporação e a mistura foi dividida entre água e EtOAc. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (EtOAc para 20% de MeOH em EtOAc) forneceu o produto desejado 68 como um sólido branco (734 mg, 52% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,48 \text{ Hz}$, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,37$ e $8,90 \text{ Hz}$, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,35$ e $12,91 \text{ Hz}$, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 5,48 \text{ Hz}$, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,24 (s, 6H). MS (*m/z*): 521,1 (M+H).

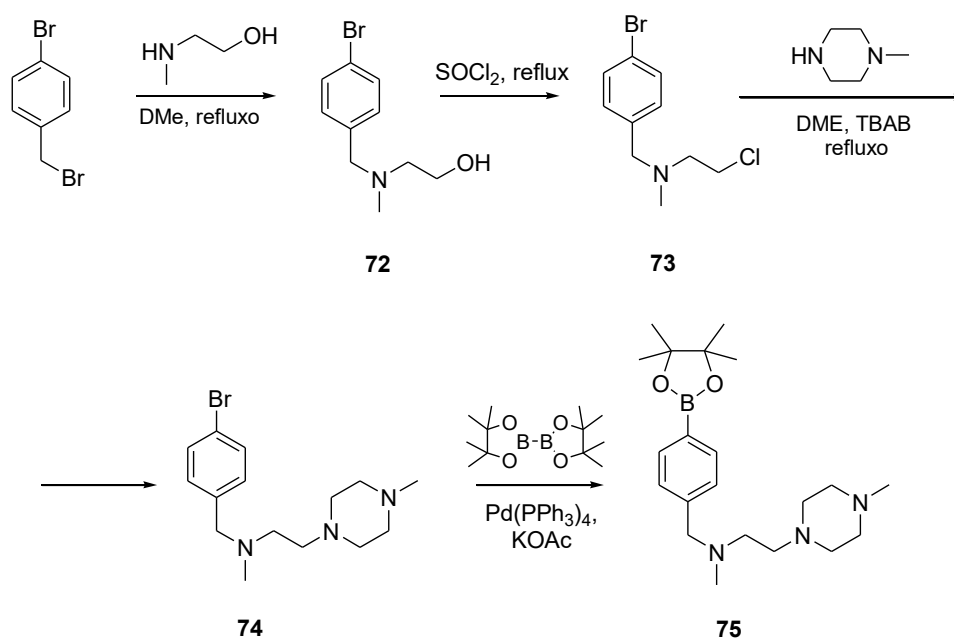
Exemplo 30

N^1 -(4-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (71)

[00577] O composto do título foi obtido partindo da amina 70 (1,19 g, 3,49 mmols) de acordo com o procedimento descrito para 68 porém

substituindo ácido 27 pelo ácido 29 (1,37 g, 2 eq, 6,97 mmols). Após a purificação por cromatografia de coluna (EtOAc para 20% de MeOH em EtOAc) o composto do título 71 (760 mg, 42% de rendimento) foi obtido como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) 10,57 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,35$ e $12,91$ Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (m/z): 521,1 ($M+H$).

Esquema 25



N-Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)etanamina (75)

Etapa 1: 2-((4-Bromobenzil)(metil)amino)etanol (72)

[00578] A uma solução de 1-bromo-4-(bromometil)benzeno (5,0 g, 20,0 mmols) em DME (30 ml) foi adicionado o álcool (3,76 g, 2,5 eq, 50,0 mmols) e a mistura de reação foi aquecida a 40°C durante uma hora. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com água e a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (EtOAc) forneceu o 72 como um óleo amarelo (4,88 g, 100% de rendimento).

MS (m/z): 245/247 (M+H).

Etapa 2: N-(4-Bromobenzil)-2-cloro-N-metiletanamina (73)

[00579] A uma solução de 72 (2,9 g, 11,9 mmols) em tolueno (20 ml) em temperatura ambiente foi adicionado SOCl₂ (2,83 g, 2 eq, 23,8 mmols) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 3 horas. O solvente foi removido e o bruto foi dissolvido em EtOAc em seguida dividido entre água e solução de NaHCO₃ saturada. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc a 20% em hexano) para fornecer 73 como um sólido marrom (2,9 g, 93% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,74 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

Etapa 3: N-(4-Bromobenzil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (74)

[00580] A uma solução de 73 (3,5 g, 13,3 mmols) em DME (20 ml) foi adicionado N-metilpiperazina (3,33 g, 2,5 eq, 33,3 mmols) e brometo de tetrabutilamônio (cat). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas, em seguida resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com bastante água e a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ e filtrada então concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (20% de MeOH em EtOAc + TEA a 1%) forneceu 74 como um óleo incolor (3,0 g, 69% de rendimento). MS (m/z): 326,0/328,0 (M+H).

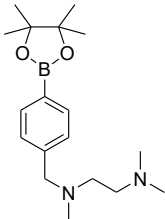
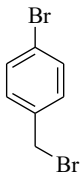
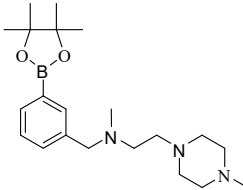
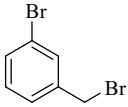
Etapa 4: N-Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)etanamina (75)

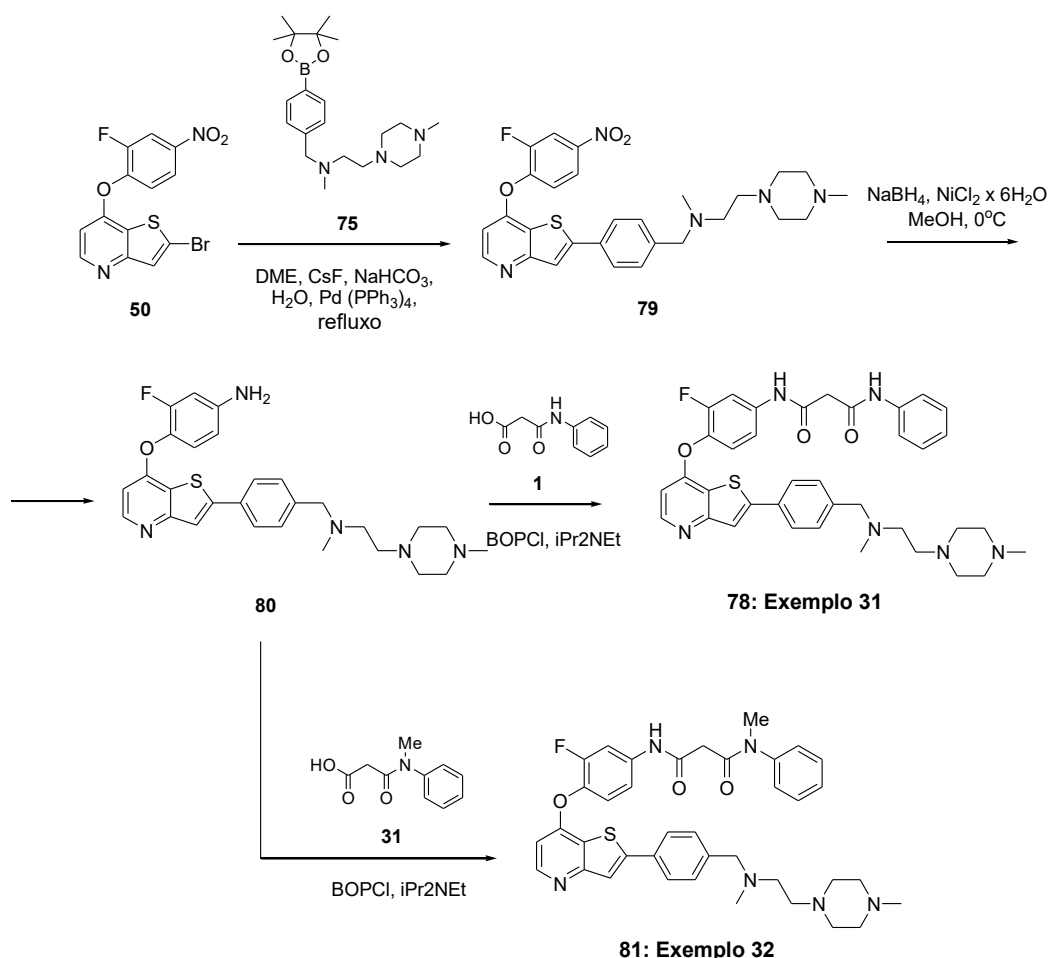
[00581] A uma solução de 74 (600 mg, 1,84 mmol) em tolueno (20 ml) foi adicionado reagente de boro (700 mg, 1,5 eq, 2,76 mmols), Pd(PPh₃)₄ (214 mg, 0,1 eq, 0,184 mmol) e KOAc (541 mg, 3 eq, 5,52 mmols). A mistura de reação foi desgaseificada com N₂ e aquecida ao refluxo durante 3 horas sob N₂. A mistura foi resfriada à temperatura

ambiente, diluída com EtOAc e água, em seguida a fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título 75 como um óleo escuro que foi empregado bruto na etapa seguinte (686 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 374,2 (M+H).

Tabela 2

Boronatos de arila 76-77 preparados de acordo com o Esquema 25

comp osto	Boronato de arila	Nome químico	Caracterização MS (m/z)	Reagentes de brometo empregado s para obter os boronatos de arila
76		<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² - trimetil- <i>N</i> ² -(4- (4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2- il)benzil)etano- 1,2-diamina	319,2 (M+H)	
77		<i>N</i> -Metil-2-(4- metilpiperazin- 1-il)- <i>N</i> -(3- (4,4,5,5- tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2- il)benzil)etana mina	374,2 (M+H)	

Esquema 26Exemplo 31

N¹-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)

metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (78)

Etapa 1: N-(4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil)-N-
metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (79)

[00582] A uma mistura do composto nitro 50 (440 mg, 1,19 mmol) em DME (20 ml) foi adicionado o boronato 75 (667 mg, 1,5 eq, 1,79 mmol), CsF (542 mg, 3 eq, 3,57 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0,1 eq, 0,19 mmol) foram suspensos em DME (30 ml) e NaHCO₃ (100 mg, 3 eq, 3,57 mmols), dissolvidos em uma quantidade mínima de água, foi adicionada. A mistura foi desaerada por N₂ borbulhante através da solução durante 10 minutos, aquecida ao refluxo durante 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc e

água em seguida a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (MeOH a 20% em EtOAc + TEA a 1%) para fornecer o composto do título 79 como óleo marrom (248 mg, 39% de rendimento). MS (m/z): 536,1 (M+H).

Etapas 2-3: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (78)

[00583] A uma solução de 79 (200 mg, 0,37 mmol) em MeOH (10 mL) a 0°C foi adicionado NiCl₂ x 6H₂O (176 mg, 2 eq, 0,74 mmol) e NaBH₄ (55 mg, 4 eq, 1,48 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora, concentrada à securo e o sólido resultante foi dissolvido em HCl a 2 M. Esta solução foi em seguida tornada básica com hidróxido de amônio aquoso concentrado e extraída com DCM. O extrato de DCM foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado para fornecer a amina 80 (188 mg, 100% de rendimento), o qual foi empregado sem caracterização e outra purificação.

[00584] A uma solução do ácido 1 (165 mg, 2 eq, 0,92 mmol) em DCM seco (~5 ml), a 0°C, foi adicionado, BOPCl (234 mg, 2 eq, 0,92 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. Uma solução de 80 (232 mg, 0,46 mmol) e iPr₂NEt (356 mg, 6 eq, 2,76 mmols) em DCM seco (~7 ml) foi em seguida adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada à securo e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada, a fase orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ saturado em seguida coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (1:1 MeOH/EtOAc +TEA a 1%) para fornecer o composto do título 78 como sólido bege (36 mg, 12% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 10,59 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, J =

2,4 e 13,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 1,1 e 8,7 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,07 (tt, J = 1,2 e 7,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,0 e 5,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,46-2,29 (m, 12H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

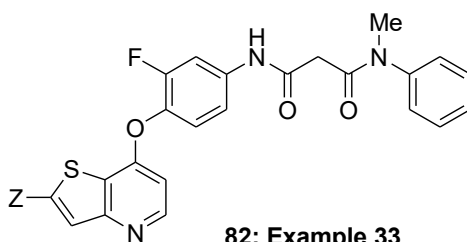
Exemplo 32

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida (81)

[00585] O composto do título foi obtido partindo da amina 80 (232 mg, 0,46 mmol) de acordo com o procedimento descrito para 78 (Exemplo 31) porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 31 (178 mg, 2 eq, 0,92 mmol). Após a purificação por cromatografia de coluna (MeOH a 40% em EtOAc + 1% de solução de NH₄OH) o composto do título 81 (26 mg, 8% de rendimento) foi obtido como um sólido branco

[00586] Os compostos 82 (Exemplo 33) e 83 (Exemplo 34) foram sintetizados similarmente ao composto 78 de acordo ao Esquema 26, partindo de boronatos 76 e 77, respectivamente).

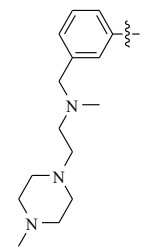
Tabela 3

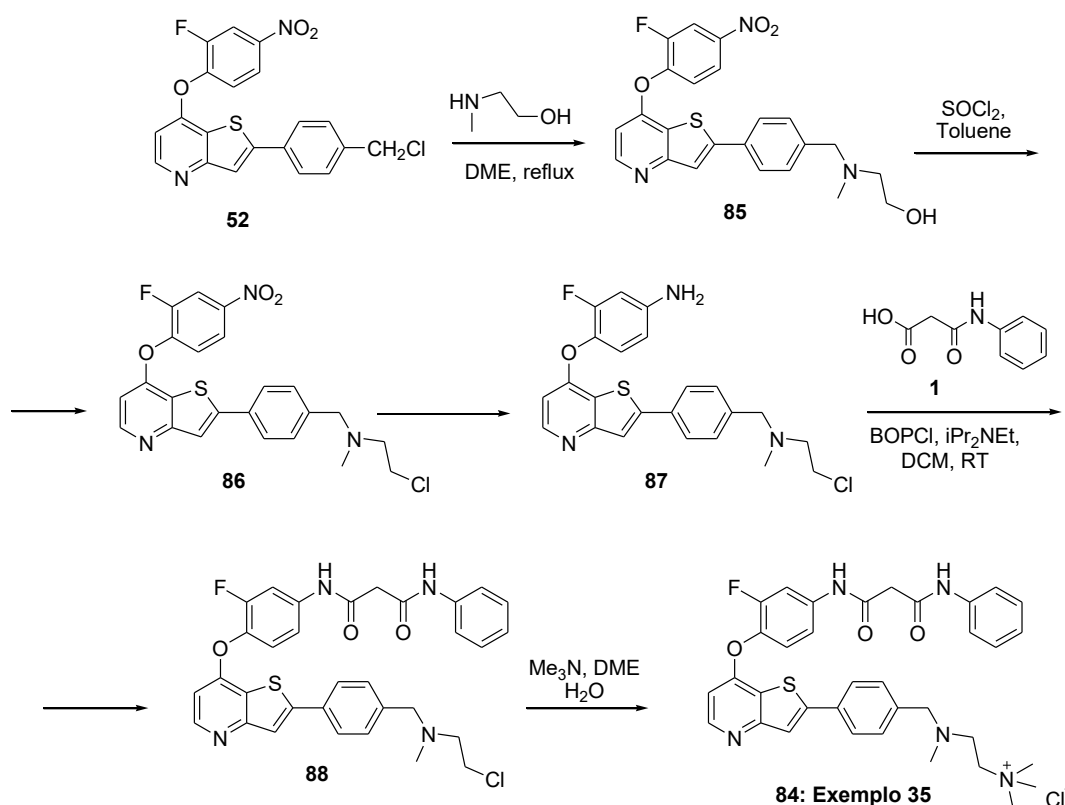


82: Example 33

83: Example 34

Ex.	comp osto	Z	Nome químico	Caracterização
33	82		<i>N</i> ¹ -(4-(2-(4-(((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)metil)fenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,30 (m, 11H), 6,60 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,19 (m, 5H), 2,21 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,63 (m, 2H). MS (m/z): 640,2 (M+H). (formiato)

34	83		<i>N</i> ¹ -(3-flúor-4-(2-(3-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,35 (m, 11H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (m, 11H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 681,1 (<i>M</i> +H). (formiato)

Esquema 27**Exemplo 35**

Cloreto de 2-((4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil)(metil)amino)-*N,N,N*-trimetiletanamínio (84)

Etapa 1: 2-((4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil)(metil)amino)etanol (85)

[00587] A uma suspensão de 52 (1,2 g, 2,89 mmols) em DME (30 ml) foi adicionado 2-(metilamino)etanol (2,17 g, 10 eq, 28,9 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada então dividida entre

EtOAc/H₂O e o EtOAc foi coletado, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de coluna (8:2 EtOAc:MeOH) para fornecer o composto do título 85 (813 mg, 45% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,61 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,42 (t, *J* = 6,46 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H).

Etapas 2: 2-Cloro-*N*-(4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil)-*N*-metiletanamina (86)

[00588] A uma solução de 89 (500 mg, 1,1 mmol) em tolueno/diclorometano (1:1, 30 ml) foi adicionado SOCl₂ (262 mg, 2 eq, 2,29 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 2 horas em seguida concentrada à secura e o composto do título 86 foi empregado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional (519 mg, 100% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,02 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,65 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Etapas 3-4: *N*¹-(4-(2-(4-(((2-Cloroetil)(metil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (88)

[00589] A uma solução de 86 (375 mg, 0,79 mmol) em MeOH (15 ml) foi adicionado SnCl₂ x 2H₂O (891 mg, 5, eq, 3,95 mmols) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e derramada em gelo/água em seguida basificada para pH 9. A mistura foi filtrada e a solução aquosa foi extraída com EtOAc e o EtOAc foi lavado com solução de salmoura. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada e o 4-(2-(4-(((2-cloroetil)(metil)amino)metil)fenil)

tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (87) (348 mg, 100% de rendimento) foi empregado imediatamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

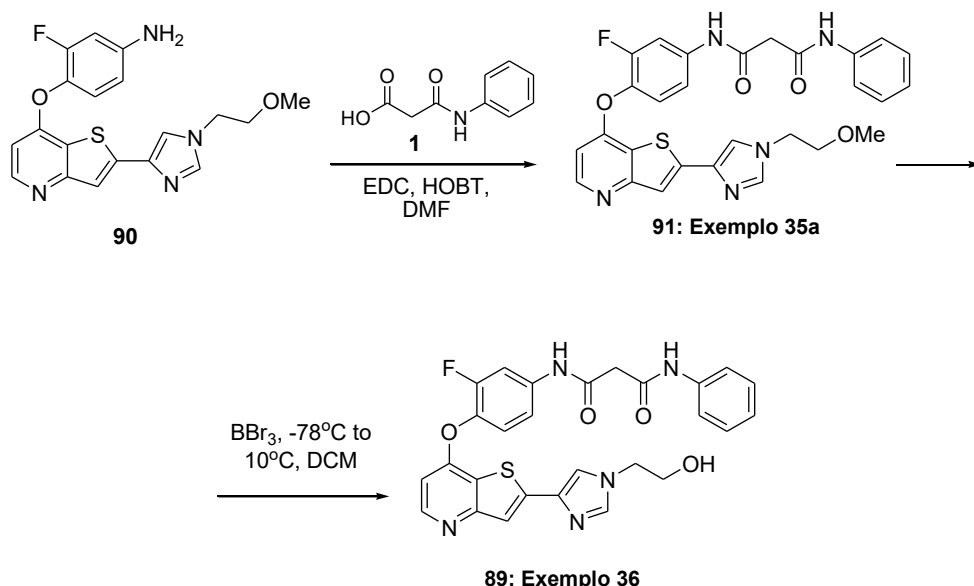
[00590] A uma solução do ácido 1 (142 mg, 2 eq, 1,58 mmol) em DCM seco (10 ml), a 0°C, foi adicionado, BOPCl (502 mg, 2 eq, 0,826 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. Uma solução da amina 87 (348 mg, 0,79 mmol) e *i*Pr₂NEt (610 mg, 6 eq, 4,72 mmols) em DCM seco (7 ml) foi em seguida adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à secua e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada, a fase orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ saturado em seguida coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc) para fornecer o produto desejado 88 como um sólido esbranquiçado (102 mg, 21% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,28 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,65 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 5: Cloreto de 2-((4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil)(metil)amino)-N,N,N-trimetiletanamínio (84)

[00591] A uma solução de 88 (80 mg, 0,133 mmol) em DME (1 mL) foi adicionado NMe₃ (15,7 mg, 2 eq, 0,27 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 100°C em um tubo selado durante uma hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. A purificação (Gilson, 45 minutos, MeOH a 40% em água para MeOH a 80% em água) forneceu o composto do título 84 (20 mg, 9% de rendimento), ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,85 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,47 (m, 2H),

8,05 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 7,43$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 5,67$, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,1 (s, 9H), 2,81 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). MS (m/z) 626,1 ($M+H$).

Esquema 28



Exemplo 35a

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (91)

e

Exemplo 36

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (89)

Etapas 1: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (91)

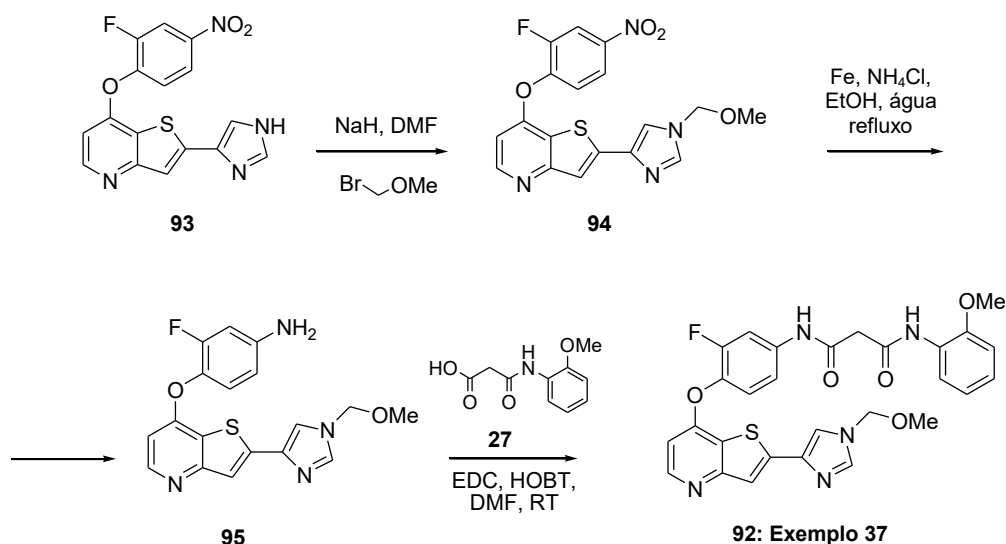
[00592] A uma solução de 3-flúor-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)benzenamina (90) (WO 2006010264) (135 mg, 0,35 mmol) em DMF seca (7 ml) foi adicionado o ácido (192 mg, 4,5 eq, 1,56 mmol), HOBT (72 mg, 1,5 eq, 0,63 mmol) e EDC (306 mg, 4,5 eq, 1,56 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à securo e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturado, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O

solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc para MeOH a 15% em EtOAc) para fornecer o composto do título 91 (150 mg, 58% de rendimento). MS (m/z): 546,1 (M+H).

Etapa 2: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (89)

[00593] A uma solução de 91 (85 mg, 0,156 mmol) em DCM seco (2 mL) foi adicionado, a -78°C , BBr_3 (0,6 mL, 4 eq, 0,62 mmol, solução em DCM a 1M) e a mistura de reação foi vagarosamente aquecida a 0°C e deixada agitar a 0°C durante 30 minutos, a mistura de reação foi extinguida com MeOH e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna (Gilson, MeOH a 25% em água para MeOH a 75% em água) forneceu o composto do título 89 (26 mg, 27% de rendimento). MS (m/z): 532,1 (M+H).

Esquema 29



Exemplo 37

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (92)

Etapa 1: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (94)

[00594] A uma solução de 7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1*H*-imidazol-4-

il)tieno[3,2-*b*]piridina (93) (WO 2006010264) (300 mg, 0,84 mmol) em DMF seca (3 ml) a 0°C foi adicionado NaH (40 mg, 60 % de dispersão em óleo, 1,0 mmol). A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 0,5 hora então resfriada novamente a 0°C. MOMCl (74 mg, 1,1 eq, 0,92 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 20 horas, concentrada e dividida entre EtOAc e água. A fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna (100 % de hexano para 100% de acetona) para fornecer o composto do título 94 (126 mg, 36% de rendimento). MS (m/z): 401,0 (M+H).

Etapa 2: 3-flúor-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)anilina (95)

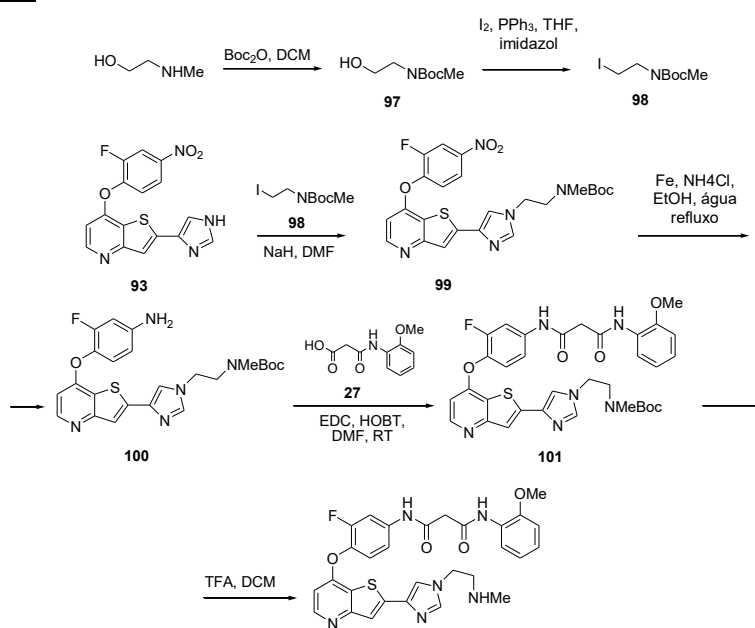
[00595] A uma suspensão de 94 (132 mg, 0,33 mmol) em EtOH (7 ml) e água (3 ml) foi adicionado cloreto de amônio (16 mg, 0,9 eq, 0,3 mmol) e Fe (157 mg, 8,5 eq, 0,28 mmol) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite em seguida concentrada. A mistura foi dividida entre DCM/água e o DCM foi coletado, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado. O bruto 95 foi empregado diretamente na etapa seguinte (122 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 371,1 (M+H).

Etapa 3: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (92)

[00596] A uma solução de 95 (136 mg, 0,37 mmol) em DMF seca (7 ml) foi adicionado o ácido 27 (300 mg, 3,0 eq, 1,1 mmol), HOBt (74 mg, 1,5 eq, 0,55 mmol) e EDC (210 mg, 3,0 eq, 1,1 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à securo e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada, a fase orgânica foi coletada, secada

sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi triturado com Et₂O para fornecer o composto do título 92 (150 mg, 72% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (s, 3H). MS (*m/z*): 562,1 (*M*+*H*).

Esquema 30



96: Exemplo 38

Exemplo 38

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (96)

Etapa 1: 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-Butila (97) (*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 11, 2008)

[00597] A uma solução de 2-(metilamino)etanol (5,0 g, 67 mmols) em THF (50 ml) em temperatura ambiente foi adicionado Boc₂O (15,7 g, 72 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada à securo e o composto do título 97 foi empregado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional (11,74 g, 100% de

rendimento). MS (m/z): 176,2 (M+H).

Etapa 2: 2-iodoetil(metil)carbamato de terc-Butila (98) (J. Med. Chem., 1999, 42, 11, 2008)

[00598] A uma solução de 97 (520 mg, 3,0 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado PPh₃ (1,25 g, 1,6 eq, 4,75 mmols), imidazol (306 mg, 1,5 eq, 4,5 mmols) e iodo (571 mg, 1,5 eq, 4,5 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora e o solvente foi removido. O bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com solução de NaHCO₃ saturada e a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. A purificação por cromatografia de coluna (hexano para EtOAc a 20% em hexano) forneceu o composto do título 98 (500 mg, 39% de rendimento). MS (m/z): 308,1 (M+Na).

Etapa 3: 2-(4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de terc-Butila (99)

[00599] A uma solução de 7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (93) (WO 2006010264) (150 mg, 0,42 mmol) em DMF seca (2 ml) a 0°C foi adicionado NaH (34 mg, 60 % de dispersão em óleo, 2 eq, 0,84 mmol). A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 0,5 hora então resfriada novamente a 0°C. O composto 98 (132 mg, 1,1 eq, 0,46 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada e dividida entre EtOAc e água. A fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna (100 % de hexano para 100% de acetona) para fornecer o composto do título 99 (30 mg, 14% de rendimento). MS (m/z): 514,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-(4-amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de terc-Butila (100)

[00600] A uma suspensão de 99 (30 mg, 0,058 mmol) em EtOH (1,6

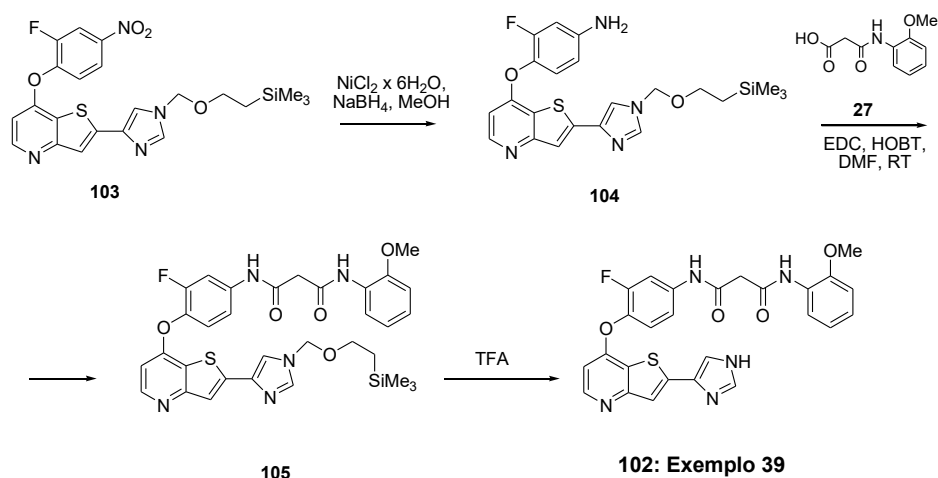
ml) e água (0,6 ml) foi adicionado cloreto de amônio (3 mg, 0,9 eq, 0,053 mmol) e Fe (28 mg, 8,5 eq, 0,49 mmol) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 45 minutos. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite então concentrada para fornecer o composto do título 100 (30 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 484,1 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-(7-(2-flúor-4-(3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de terc-Butila (101)

[00601] A uma solução de 100 (145 mg, 0,30 mmol) em DMF seca (7 ml) foi adicionado o ácido (125 mg, 2,0 eq, 0,6 mmol), HOBT (45 mg, 1,5 eq, 0,33 mmol) e EDC (115 mg, 2,0 eq, 0,6 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada à secura e dividida entre EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (acetona a 70% em hexano) forneceu o composto do título 101 (48 mg, 24% de rendimento). MS (m/z): 675,1 (M+H).

Etapa 6: N¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (96)

[00602] A uma solução de 101 (31 mg, 0,046 mmol) em tolueno (1 ml) foi adicionado TFA (excesso) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Os solventes foram removidos e o composto do título 96 (47 mg, 100% de rendimento) foi obtido após a trituração do sólido resultante. MS (m/z): 575,1 (M+H).

Esquema 31Exemplo 39

N'-(4-(2-(1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (102)

Etapas 1-2: *N'*-(3-Flúor-4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (105)

[00603] A uma solução de 7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridina (103) (WO 2006010264) (400 mg, 0,82 mmol) em MeOH (10 mL) a 0°C foi adicionado NiCl₂ x 6H₂O (650 mg, 2,5 eq, 2,73 mmols) e NaBH₄ (165 mg, 4 eq, 4,4 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora, concentrada à securo e o sólido resultante foi dissolvido em HCl a 2 M. Esta solução foi então tornada básica com hidróxido de amônio aquoso concentrado e extraída com DCM. O extrato de DCM foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado para fornecer 3-flúor-4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)benzenamina (104) (350 mg, 100% de rendimento).

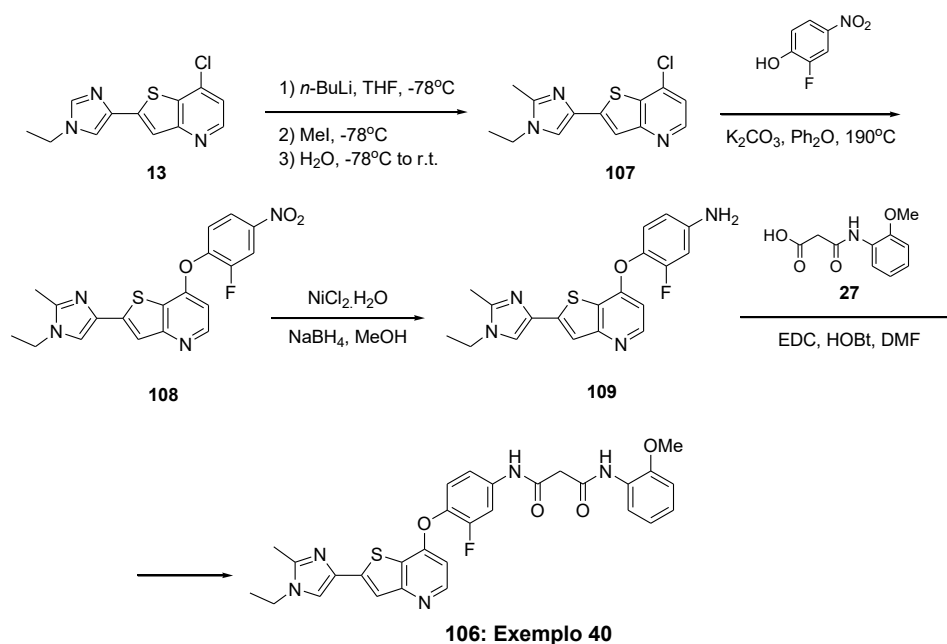
[00604] A uma solução de o ácido 27 (59 mg, 2 eq, 0,28 mmol) e HOBT (19 mg, 1 eq, 0,14 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado amina 104 (64 mg, 0,14 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. EDC (54 mg, 2 eq, 0,28 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os

solventes foram removidos e o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (20% de acetona em hexano para 100% de acetona) forneceu o composto do título 105 (53 mg, 58% de rendimento). MS (m/z): 648,2 (M+H).

Etapa 3: N^1 -(4-(2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (102)

[00605] Uma solução de 105 (42 mg, 0,0648 mmol) em TFA (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, o TFA foi removido por evaporação e então HCl a 4N em dioxano (0,5 ml) foi adicionado e a mistura foi concentrada à secura. O sólido residual foi triturado com éter de dietila para fornecer o composto do título 102 (38 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 518,1 (M+H).

Esquema 32



Exemplo 40

N^1 -(4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (106)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (107)

[00606] *n*-Butillítio foi adicionado a uma solução a -78°C de 7-cloro-

2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (13, Esquema 4) em tetra-hidrofurano e agitado durante cerca de 15 minutos. Iodeto de metila foi vagarosamente adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78°C até a conclusão da reação. A mistura foi extinguida com água então deixada aquecer à temperatura ambiente. A solução aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, em seguida secados sobre MgSO₄ anidro, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (eluente: 100% de DCM para 2% de MeOH/98% de DCM) para fornecer o composto do título 107 (como uma mistura com cerca de 15% do material de partida 13) como um sólido amarelo (190 mg, 80% de rendimento). MS (m/z): 278,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (108)

[00607] Partindo do cloreto 107 e 2-flúor-4-nitrofenol e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese do composto 14 (Esquema 4) o composto do título 108 foi obtido em 31% de rendimento. MS (m/z): 399,0 (M+H).

Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (109)

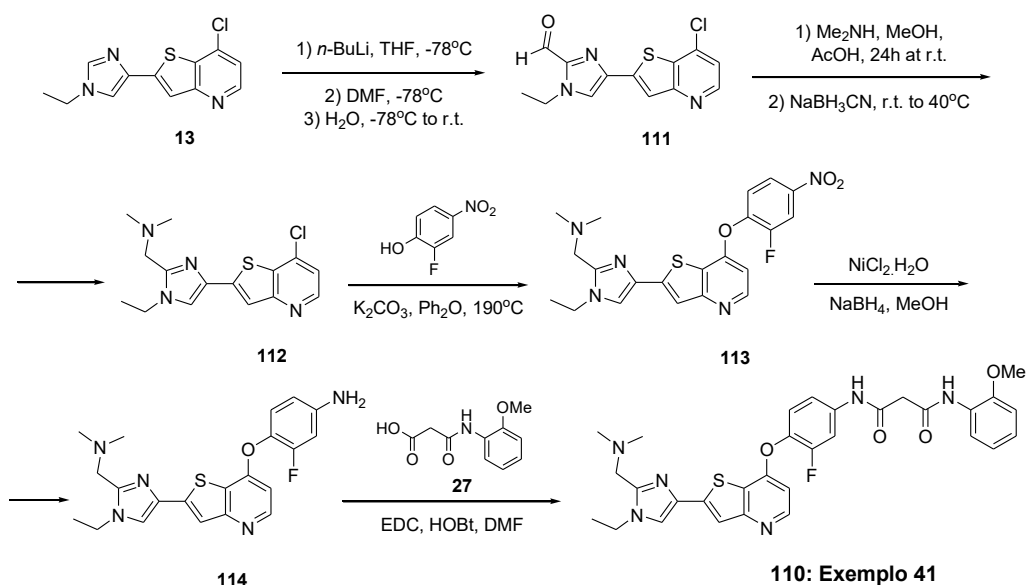
[00608] Partindo do composto nitro 108 e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese do composto 23 (Esquema 6), o composto do título 109 foi obtido em 16% de rendimento MS (m/z): 369,0 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (106)

[00609] Partindo da amina 109 e do ácido 27 e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 5d (Esquema 4) o composto do título 106 foi obtido em 9% de

rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6). δ (ppm): 10,60 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,2$ e 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,3$ e 13,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,96 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (m/z): 560,0 ($M+H$).

Esquema 33



110: Exemplo 41

Exemplo 41

N^1 -(4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1H-imidazol-4-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (110)

Etapa 1: 4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-etil-1H-imidazol-2-carbaldeído (111)

[00610] A uma solução de 7-cloro-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)teno[3,2-b]piridina (13, Esquema 4) (1,50g, 5,69 mmols) em tetra-hidrofurano a -78°C (1,3 mL) foi adicionado n -Butillítio (3,4 mL, 8,53 mmols) e a mistura de reação foi agitada durante cerca de 15 minutos. Dimetilformamida (0,66 mL, 8,53 mmols) foi vagorosamente adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78°C até a conclusão da reação. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e extinguida com água. O precipitado foi removido por filtragem, lavado com água e bem secado. O produto bruto foi purificado por trituração com

diclorometano, filtrado, lavado com mais diclorometano e secado para fornecer o composto do título 111 como um sólido amarelo (682 mg, 41% de rendimento). MS (m/z): 291,9 (M+H).

Etapa 2: 1-(4-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (112)

[00611] Uma mistura do aldeído 111 (344 mg, 1,18 mmol) e dimetilamina (0,7 mL, 1,41 mmol) em metanol (24 mL) e ácido acético (poucas gotas) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Cianoboroidreto de sódio (237 mg, 3,77 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente até a conclusão da reação. Os solventes foram evaporados e água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (eluente: 2,5% de MeOH/97,5% de DCM para 10% de MeOH/90% de DCM) para fornecer o composto do título 112 como um sólido amarelo (129 mg, 34% de rendimento). MS (m/z): 321,1 (M+H).

Etapa 3: 1-(1-Etil-4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (113)

[00612] Partindo do cloreto 112 e 2-flúor-4-nitrofenol e seguindo o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese do composto 14 (Esquema 4), o composto do título 113 foi obtido como sólido amarelo em 48% de rendimento. MS (m/z): 442,1 (M+H).

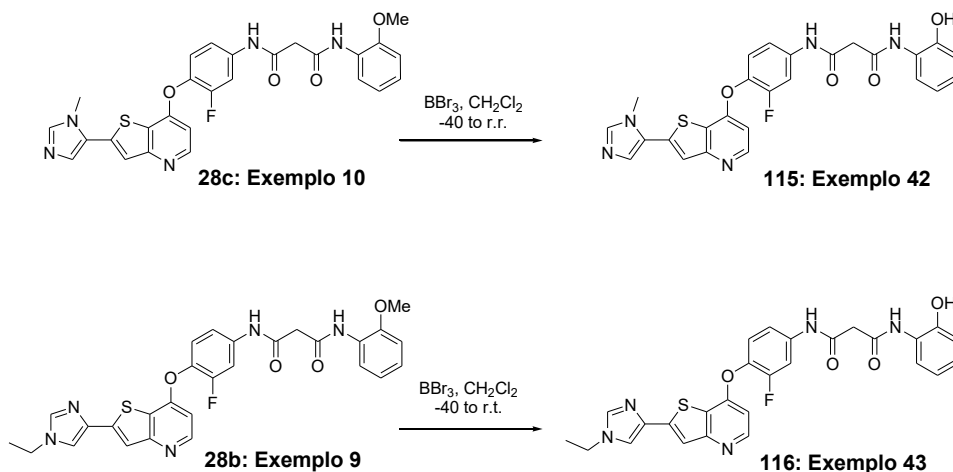
Etapa 4: 4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (114)

[00613] Partindo do composto nitro 113 e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese de composto 23 (Esquema 6) o composto do título 114 foi obtido como um sólido amarelo-escuro em 78% de rendimento. MS (m/z): 412,2 (M+H).

Etapa 5: *N*¹-(4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (110)

[00614] Partindo da amina 114 e do ácido 27 e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 5d (Esquema 4) o composto do título 110 foi obtido como um sólido branco em 22% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆). δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 1,4 e 7,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,2 e 12,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m 1H), 6,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,38 (t, 3H). MS (*m/z*): 603,2 (*M*+*H*).

Esquema 34



Exemplo 42

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-hidroxifenil)malonamida (115)

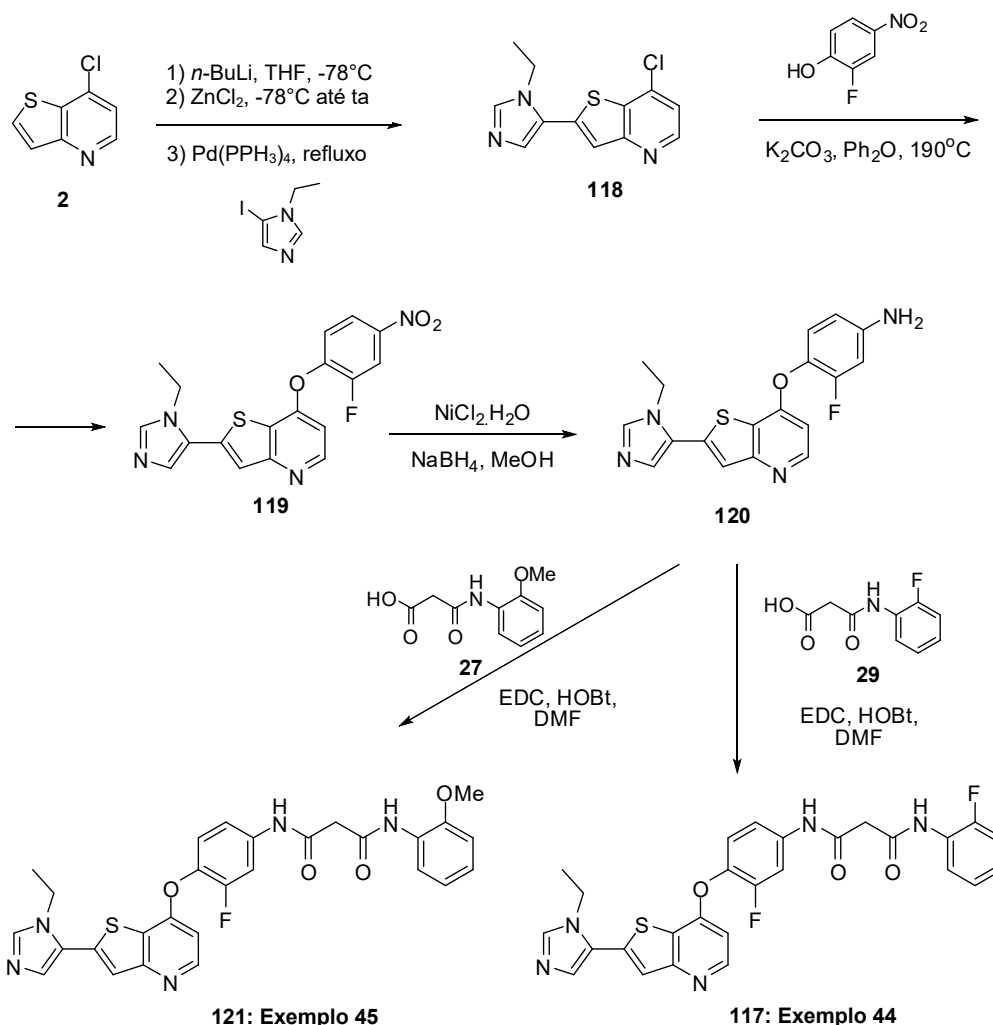
[00615] A uma solução do composto 28c (Exemplo 10, Esquema 8) (115 mg, 0,21 mmol) em DCM (10 mL) a -40°C foi adicionado BBr₃ (1,0M, 0,86 mL, 0,86 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora em seguida diluída com MeOH (2mL) e água (1mL) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Thermo C-18, gradiente MeOH/água de 95:5 para 60:40) para fornecer o composto do título 115 (30 mg, 27% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆). δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,59

(s, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 12,7 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 2H). MS (m/z): 518,1 (M+H).

Exemplo 43

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-hidroxifenil)malonamida (116)

[00616] Partindo do composto 28c (Exemplo 10, Esquema 8) e seguindo-se o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese do composto 115, o composto do título 116 foi obtido como um sólido bege-claro em 23% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆). δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6 e 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0 e 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 1,2 e 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 532,1 (M+H).

Esquema 35**Exemplo 44**

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (117)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (118)

[00617] A uma solução do cloreto 2 (Esquema 1) (4,77 g, 28,12 mmols) em THF (120 mL) a -78°C foi vagarosamente adicionado *n*-BuLi (hexano a 2,5M, 14,06 mL, 35,15 mmols). A mistura de reação foi agitada durante uma hora a -78°C seguido pela adição vagarosa de ZnCl₂ (THF a 0,5M, 70,3 mL, 35,15 mmols). Após poucos minutos, a mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante uma hora.

[00618] A uma solução de 1-etil-5-iodo-1*H*-imidazol (2,04 g, 8,65

mmols) (*Tet. Lett.* 2004, 45, 5529) em THF (5 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,81 g, 0,70 mmol) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 1,5 hora, resfriada à temperatura ambiente em seguida diluída com hidróxido de amônio aquoso. A solução foi extraída com EtOAc e o extrato foi lavado com água e salmoura em seguida secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM, então DCM-MeOH, 97:3, 95:5, 9:1) para fornecer o composto do título 118 (4 g, 54% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 264,1 (M+H).

Etapa 2: 2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (119)

[00619] A uma solução de 118 (4 g, 15,16 mmols) em Ph_2O (60 ml) foi adicionado 2-flúor-4-nitrofenol (4,76 g, 30,33 mmols) e carbonato de potássio (8,38 g, 60,66 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 195°C durante 18 horas e resfriada à temperatura ambiente. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluentes EtOAc/Hex (9/1 para 5/5) em seguida MeOH/ CH_2Cl_2 (98/2)), para fornecer o composto do título 119 (3,05 g, 52% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 385,0 (M+H).

Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (120)

[00620] A uma solução do composto nitro 119 (3,05 g, 7,93 mmols) em MeOH/THF (50 ml/50 mL) foi adicionado $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (3,77 g, 15,86 mmols) e NaBH_4 (1,18 g, 31,73 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora, concentrada à secura e o sólido resultante foi dissolvido em HCl a 2 M. A solução acídica foi em seguida tornada básica com solução de hidróxido de amônio aquoso e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia

instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5, 9:1) para fornecer o composto do título 120 (2,00g, 71% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 355,1 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (117)

[00621] A uma solução do composto de amino 120 (400 mg, 1,08 mmol) em DMF (10 mL), ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (444 mg, 2,25 mmols), EDC (519 mg, 2,70 mmols) foi adicionado HOBt (364 mg, 2,70 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora. A solução foi extraída com EtOAc e o extrato foi lavado com água, cloreto de amônio aquoso e salmoura em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para fornecer o composto do título 117 (348 mg, 58% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆). δ ppm: 10,58 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,10-7,76 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4 e 13,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6 e 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 534,1 (M+H).

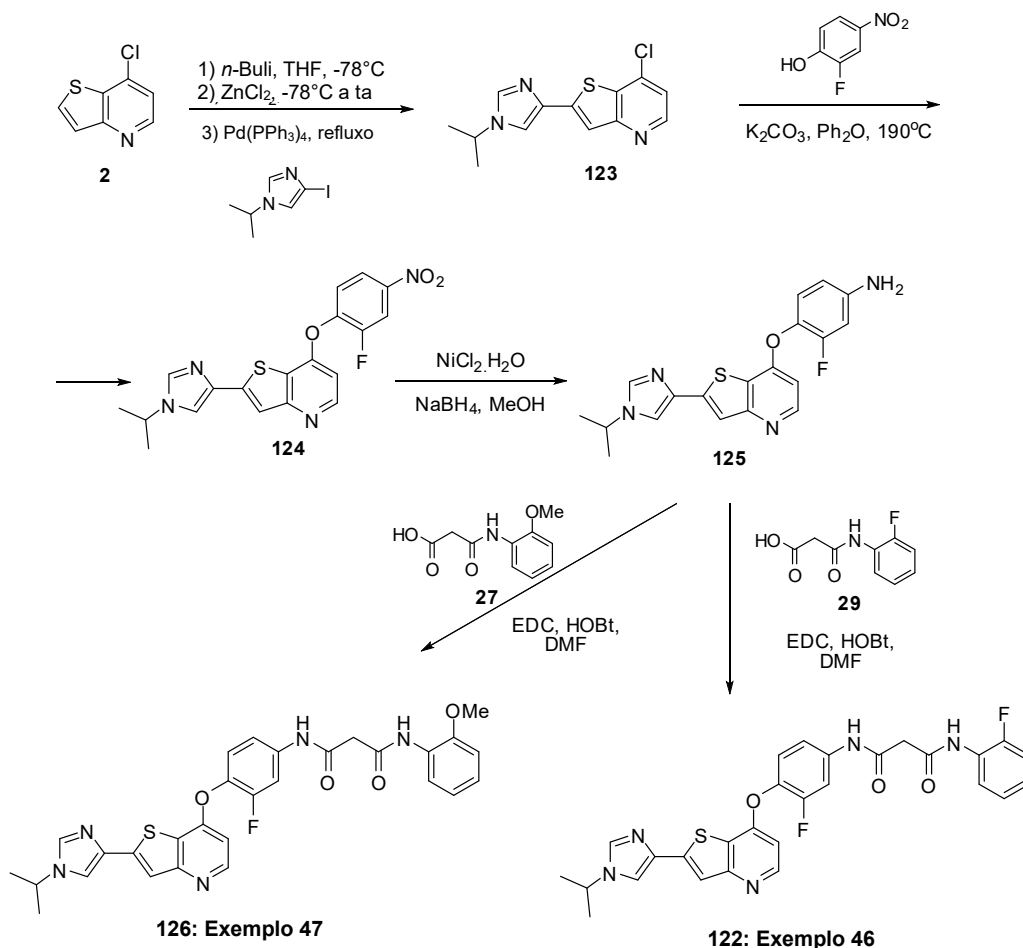
Exemplo 45

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (121)

[00622] O composto do título 121 (Esquema 35) foi obtido similarmente ao composto 117 (Exemplo 44, Esquema 35) partindo da amina 120 e substituindo o ácido 29 pelo ácido 27. ¹H RMN (DMSO-*d*₆). δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4 e 13,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6 e 8,8

Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,12-7,4 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Esquema 36



Exemplo 46

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -2-fluorofenil)malonamida (122)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (123)

[00623] A uma solução de cloreto 2 (Esquema 1) (2,93 g, 17,31 mmols) em THF (120 mL) a -78°C foi lentamente adicionado *n*-BuLi (hexano a 2,5M, 8,66 mL, 21,64 mmols). A mistura de reação foi agitada durante uma hora a -78°C seguido pela lenta adição de ZnCl_2 (THF a 1M, 21,6 mL, 21,64 mmols). Após alguns minutos a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada

durante uma hora.

[00624] A uma solução de 4-iodo-1-isopropil-1*H*-imidazol (2,04 g, 8,65 mmols) [*Tet. Lett.* 2004, 45, 5529] em THF (5 mL) foi adicionado Pd(PP₃)₄ (0,500 g, 0,43 mmol) e a mistura de reação que foi aquecida até o refluxo durante 5 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente, diluída com hidróxido de amônio aquoso. A solução foi extraída com EtOAc e o extrato foi lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM, em seguida DCM-MeOH, 97:3, 95:5, 9:1) para fornecer o composto do título 123 (1,16 g, 24% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 278,0 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina (124)

[00625] A uma solução de 123 (1,16 g, 4,18 mmols) em Ph₂O (20 mL) foi adicionado 2-flúor-4-nitrofenol (1,31 g, 8,37 mmols) e carbonato de potássio (2,31 g, 16,72 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 195°C durante 18 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluentes EtOAc/Hex (9/1 a 5/5), em seguida MeOH/CH₂Cl₂ (98/2), para fornecer o composto do título 124 (1,47 g, 88% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 399,0 (M+H).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)anilina (125)

[00626] A uma solução do composto nitro 124 (1,47 g, 3,68 mmols) em MeOH/THF (50 mL/50 mL) foi adicionado NiCl₂ x 6H₂O (1,75 g, 7,37 mmols) e NaBH₄ (550 mg, 14,75 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora, em seguida concentrada até a secura e o sólido resultante foi dissolvido em HCl a 2 M. A solução acídica foi então tornada básica com solução de hidróxido de amônio aquoso e

extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5, 9:1) para fornecer o composto do título 125 (3,31 g, 88% de rendimento) como um sólido rosa. MS (m/z): 368,1 (M+H).

Etapa 4: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -2-fluorofenil)malonamida (122)

[00627] A uma solução do composto de amino 125 (400 mg, 1,08 mmol) em DMF (20 mL), ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (427 mg, 2,17 mmols), EDC (352 mg, 2,60 mmols) foi adicionado HOBT (499 mg, 2,60 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora. A solução foi extraída com EtOAc e o extrato foi lavado com água, cloreto de amônio aquoso e salmoura, em seguida secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para fornecer o composto do título 122 (384 mg, 65% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6). δ ppm: 10,57 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6 e 7,2 Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4 e 12,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6 e 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H). 3,62 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 548,1 (M+1).

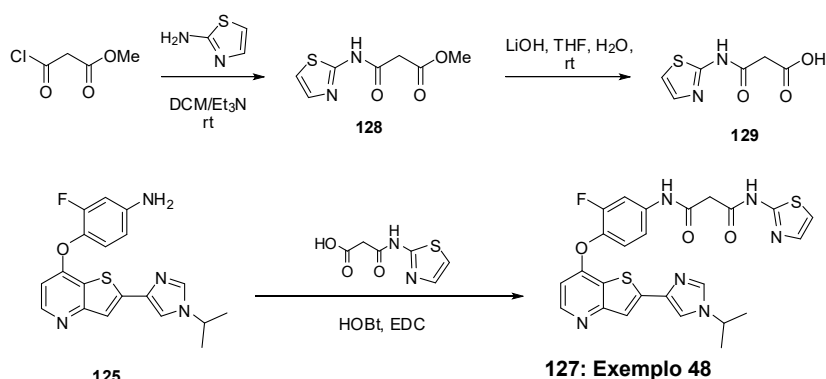
Exemplo 47

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (126)

[00628] O composto do título 126 (Esquema 36) foi obtido similarmente ao composto 122 (Exemplo 45, Esquema 36) partindo da amina 125 e substituindo o ácido 29 pelo o ácido 27. ^1H RMN (DMSO- d_6). δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (dd,

$J = 1,6$ e $7,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,4$ e $12,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6$ e $8,8$ Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,92 (ddd, $J = 2,4$, $7,2$ e $8,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,48 (quin, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS (m/z): 559,2 ($M+H$).

Esquema 37



Exemplo 48

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(tiazol-2-il)malonamida (127)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(tiazol-2-ilamino)propanóico (129)

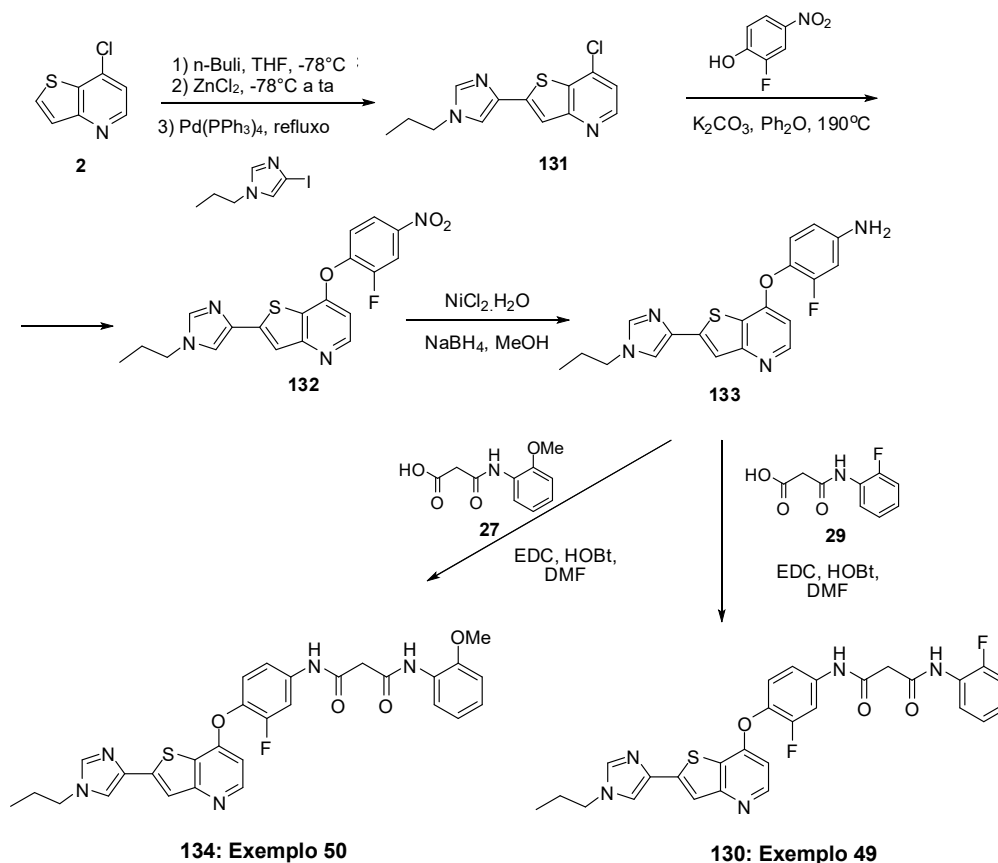
[00629] A uma solução de 2-aminotiazol (2,0 g, 19,97 mmols) em DCM seco (30 mL) a 0°C foi adicionado TEA (4,03 g, 2 eq, 39,94 mmols) e 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (3,0 g, 1,1 eq, 21,97 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada até a secura, dissolvida em EtOAc e lavada bem com água. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada. O sólido resultante foi triturado com Et_2O e usado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional (1,1 g, 30% de rendimento). A uma solução do éster 128 (500 mg, 2,49 mmols) em THF/água (1:1, 20 mL) foi adicionado $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (209 mg, 2 eq, 4,98 mmols) e a mistura agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi neutralizada com solução de HCl a 1M e adsorvida sobre sílica-gel. Purificação por cromatografia de coluna

(60% EtOAc em hexanos) forneceu o ácido 129 como um sólido branco (320 mg, 69% de rendimento). MS (m/z): 187,2 (M+H).

Etapa 2: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(tiazol-2-il)malonamida (127)

[00630] O composto do título foi obtido partindo da amina 125 (100 mg, 0,27 mmol) (Esquema 36) de acordo com o procedimento descrito para 55 (Exemplo 23, Esquema 19), porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 129 (101 mg, 2 eq, 0,53 mmols). Após purificação por cromatografia de coluna (10% MeOH/EtOAc) o composto do título 127 foi obtido como um sólido branco (7 mg, 5% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,32 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 3,52$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 6,65$ Hz, 6H). MS (m/z): 536,9 (M+H).

Esquema 38



Exemplo 49

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (130)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (131)

[00631] A uma solução de cloreto 2 (Esquema 1) (4,38 g, 25,84 mmols) em THF (120 mL) a -78°C foi lentamente adicionado *n*-BuLi (hexano a 2,5M, 12,9 mL, 32,31 mmols). A mistura de reação foi agitada durante uma hora a -78°C seguido por lenta adição de ZnCl₂ (THF a 0,5M, 64,6 mL, 32,31 mmols). Após alguns minutos a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante uma hora.

[00632] A uma solução de 4-iodo-1-propil-1*H*-imidazol (3,05 g, 12,92 mmols) [*Tet. Lett.* 2004, 45, 5529] em THF (5 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,74 g, 0,64 mmol) e a mistura de reação que foi aquecida até o refluxo durante 2,5 horas, resfriada até a temperatura ambiente, em seguida diluída com hidróxido de amônio aquoso. A solução foi extraída com EtOAc, o extrato foi lavado com água e salmoura, em seguida secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM, em seguida DCM-MeOH, 97:3, 95:5) para fornecer o composto do título 131 (3,37 g, 47% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (*m/z*): 278,0 (*M*+*H*).

Etapas 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (132)

[00633] A uma solução de 131 (3,37 g, 12,13 mmols) em Ph₂O (40 mL) foi adicionado 2-flúor-4-nitrofenol (3,81 g, 24,26 mmols) e carbonato de potássio (6,70 g, 48,52 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 195°C durante 20 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluentes EtOAc/Hex (9/1 a 5/5), em seguida MeOH/DCM

(98/2), para fornecer o composto do título 132 (4,13 g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 399,0 (M+H).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)anilina (133)

[00634] A uma solução do composto nitro 132 (4,13 g, 10,36 mmols) em MeOH/THF (100 mL/100 mL) foi adicionado NiCl₂ x 6H₂O (4,92 g, 20,73 mmols) e NaBH₄ (1,54 mg, 41,44 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora, concentrada até a secura e o sólido resultante foi dissolvido em HCl a 2 M. A solução acídica foi então tornada básica com solução de hidróxido de amônio aquoso e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para fornecer o composto do título 133 (3,31 g, 86% de rendimento) como um sólido rosa. MS (m/z): 368,1 (M+H).

Etapa 4: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi) fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (130)

[00635] A uma solução do composto de amino 133 (400 mg, 1,08 mmol) em DMF (20 mL), ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (29) (427 mg, 2,17 mmols), EDC (352 mg, 2,60 mmols) foi adicionado HOBt (499 mg, 2,60 mmols). A mistura de reação foi deixada agitar durante 1 hora. A solução foi extraída com EtOAc e o extrato foi lavado com água, cloreto de amônio aquoso e salmoura, em seguida secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluentes DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para fornecer o composto do título 130 (215 mg, 36% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆). δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-7,96 (m, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 e 12,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz,

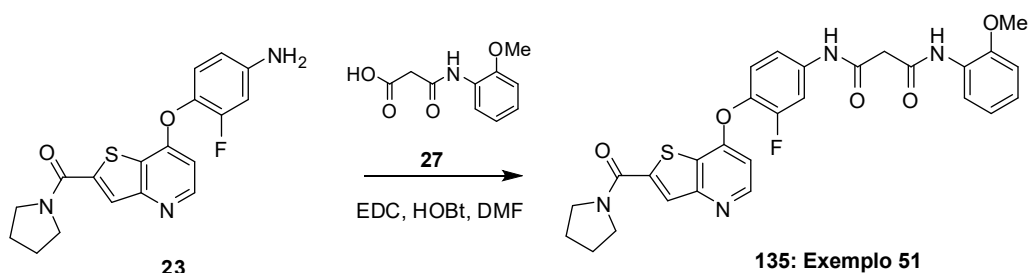
1H), 7,42 (dd, J = 2,0 e 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,78 (sex, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 548,1 (M + H).

Exemplo 50

*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (134)

[00636] O composto do título 134 (Esquema 38) foi obtido similarmente ao composto 130 (Exemplo 49, Esquema 38) partindo da amina 133 e substituindo o ácido 29 pelo ácido 27. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) . δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,2 e 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 e 12,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0 e 8,8 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (ddd, J = 2,4, 6,4 e 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,78 (sex, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 559,2 (M+H).

Esquema 39



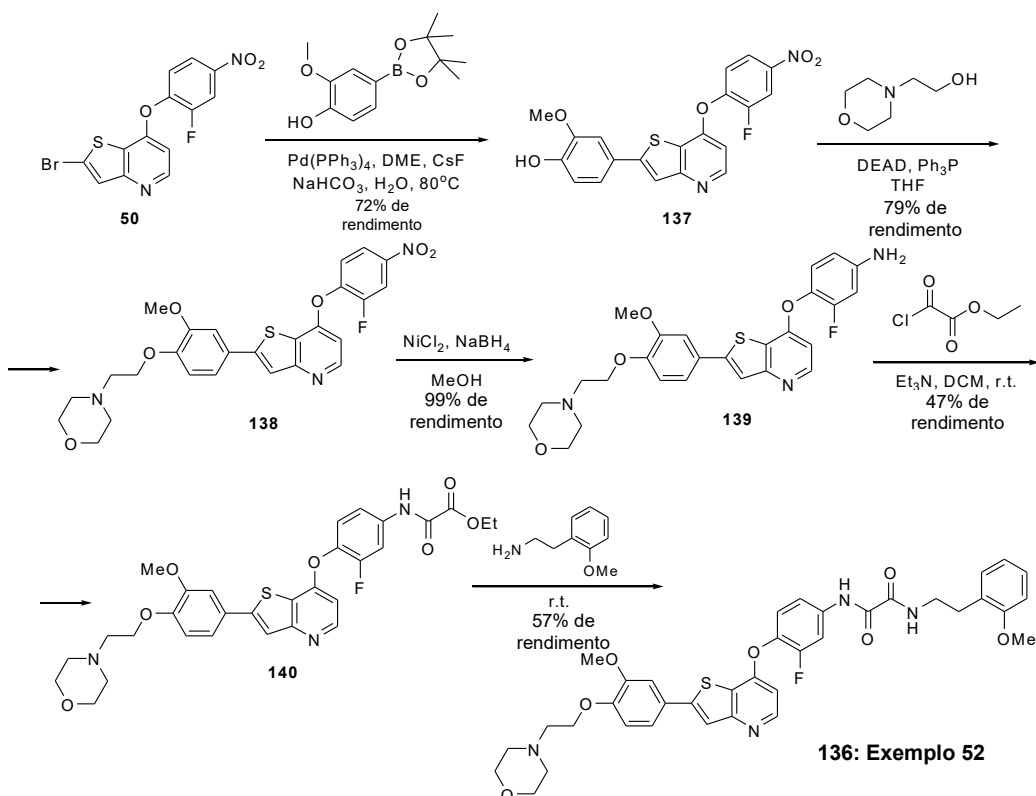
Exemplo 51

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (135)

[00637] Partindo de (7-(4-amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (23, Esquema 6) e o ácido 27, e seguindo o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese de composto 130 (Esquema 38, Exemplo 49) o composto do título 135 foi obtido como sólido branco em 51% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) . δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03

(s, 1H), 7,92-7,86 (m, J = 13,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,20 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H). MS (m/z): 549,2 (M+H).

Esquema 40



Exemplo 52

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(3-metóxi-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*²-(2-metoxifenetil)oxalamida (136)

Etapa 1: 4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-2-metoxifenol (137)

[00638] Partindo do composto nitro 50 e 2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 63 (Esquema 22) o composto do título 137 foi obtido como um sólido marrom-claro em 72% de rendimento. MS (m/z): 413,1 (M+H).

Etapa 2: 4-(2-(4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-2-

metoxifenóxi)etil) morfolina (138)

[00639] DEAD (0,96 mL, 6,07 mmols) foi adicionado a uma solução do composto 137 (1,78 g, 4,33 mmols), 2-morfolinoetanol (0,74 mL, 6,07 mmols) e trifenilfosfina (1,59 g, 6,07 mmols) em THF (43 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão da reação. A mistura foi extinguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, em seguida extraída três vezes com acetato de etila e 3 vezes com diclorometano (com um pouquinho de metanol dentro). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas. O resíduo foi triturado com éter de dietila, filtrado e secado em uma bomba a vácuo para fornecer o composto do título 138 como um sólido marrom amarelado (1,80g, 79% de rendimento). MS (m/z): 526,2 (M+H).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(3-metóxi-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (139)

[00640] Partindo do composto nitro 138 e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese da amina 23 (Esquema 6) o composto do título 139 foi obtido como sólido amarelo, em 99% de rendimento (produto bruto). MS (m/z): 496,3 (M+H).

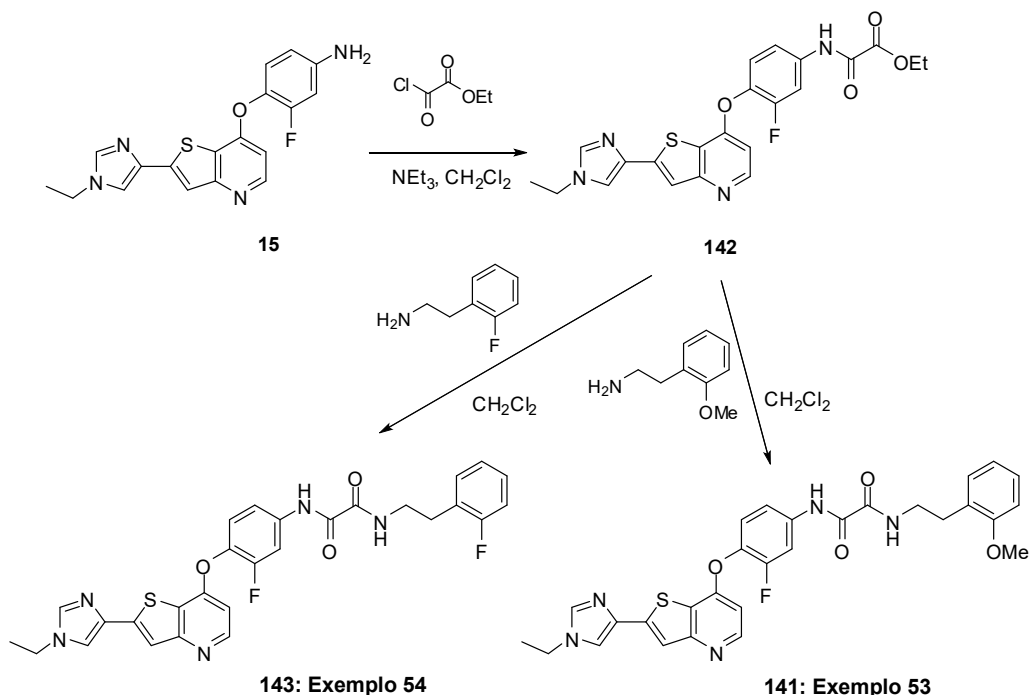
Etapa 4: 2-(3-Flúor-4-(2-(3-metóxi-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-2-oxoacetato de etila (140)

[00641] Clorooxoacetato de etila (0,11 mL, 0,95 mmol) foi adicionado a uma solução da amina 139 (313 mg, 0,63 mmol) e trietilamina (0,18 mL, 1,26 mmol) em diclorometano (16 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão da reação. A mistura foi extinguida com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas. O produto bruto

foi purificado por cromatografia instantânea (eluente: 5% MeOH/95% DCM a 7% MeOH/93% DCM) para fornecer o composto do título 140 como um sólido amarelo (178 mg, 47% de rendimento). MS (m/z): 596,1 (M+H).

Etapa 5: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(3-metóxi-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*²-(2-metoxifenetil)oxalamida (136)

[00642] Éster de amino 140 (80 mg, 0,13 mmol) e 2-(2-metoxifenil)etanamina (0,2 mL, 1,34 mmol) foram misturados entre si e agitados em temperatura ambiente até a conclusão da reação. A mistura extinguida com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (eluente: 3% MeOH/97% DCM a 5% MeOH/95% DCM). Este produto sólido foi então triturado com acetato de etila para fornecer o composto do título puro 136 como um sólido branco (52 mg, 57% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,03 (s, 1H), 9,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,2 e 8,2 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 1,8 e 7,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,8 e 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 1,0 e 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), um pico (4H) não mostrou-se, ele foi provavelmente sobre H₂O ou DMSO. MS (m/z): 701,1 (M+H).

Esquema 41Exemplo 53

N¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N²-(2-metoxifenetil)oxalamida (141)

Etapa 1: 2-(3-flúor-4-(2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-2-oxoacetato de etila (142)

[00643] Partindo da amina 15 (Esquema 4) e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 140 (Esquema 40), o composto do título 142 foi obtido como sólido branco em 14% de rendimento. MS (m/z): 455,1 (M+H).

Etapa 2: N¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N²-(2-metoxifenetil)oxalamida (141)

[00644] Partindo do éster de amino 142 e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 136 (Exemplo 52, Esquema 40), o composto do título 141 foi obtido como sólido branco em 90% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,06 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4 e 12,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (td,

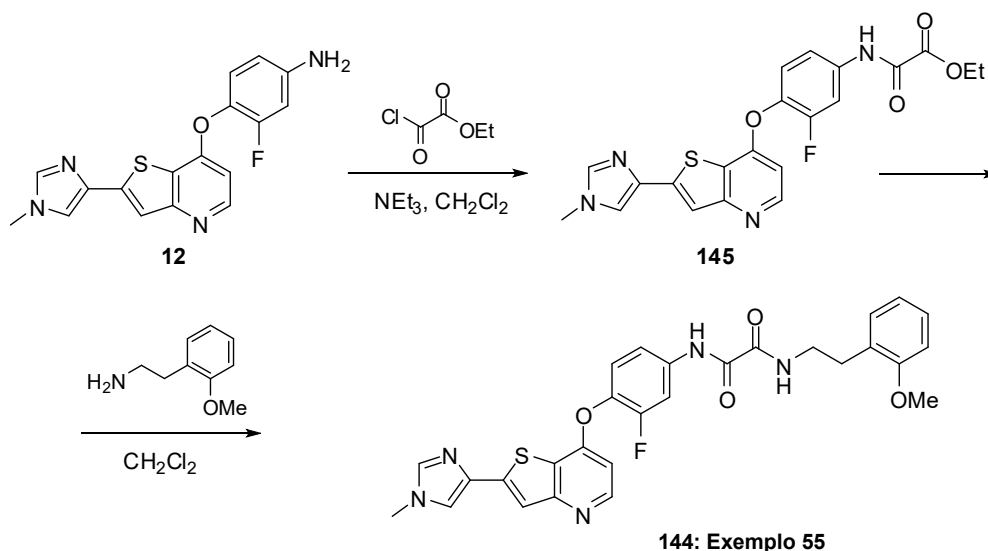
$J = 1,6$ e $8,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 1,6$ e $7,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,40 (7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 560,2 (M+H).

Exemplo 54

N^1 -(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenetil)oxalamida (143)

[00645] O composto do título 143 foi obtido similarmente ao composto 141 (Exemplo 53) de acordo com o Esquema 41. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,4$ e $12,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Esquema 42



Exemplo 55

N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^2 -(2-metoxifenetil)oxalamida (144)

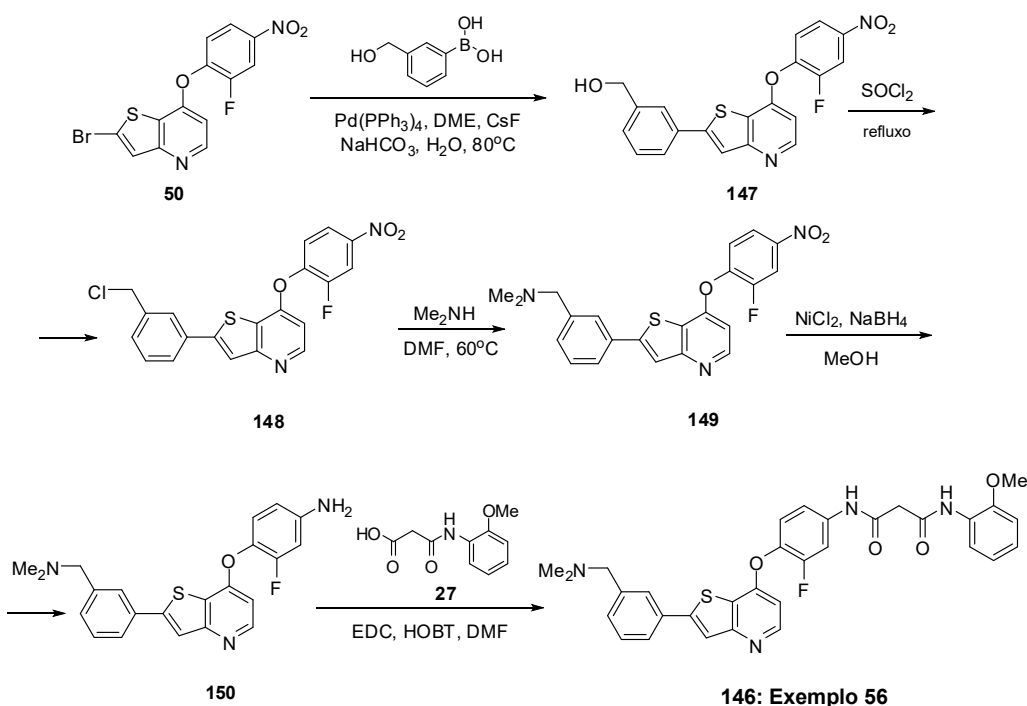
Etapas 1: 2-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-2-oxoacetato de etila (145)

[00646] Partindo da amina 12 (Esquema 3) e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 140 (Esquema 40), o composto do título 145 foi obtido como um sólido branco em 14% de rendimento. MS (m/z): 441,1 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Flúor-4-(2-(3-metóxi-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*²-(2-metoxifenetil)oxalamida (144)

[00647] Partindo do éster de amino 145 e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 136 (Exemplo 52, Esquema 40), o composto do título 144 foi obtido como sólido branco em 33% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,03 (s, 1H), 9,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4 e 12,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,6 e 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,799s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,43 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H). MS (m/z): 546,2 (M+H).

Esquema 43



Exemplo 56

*N*¹-(4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-

fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (146)

Etapa 1: (3-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)metanol (147)

[00648] Partindo do composto nitro 50 e ácido 3-(hidroximetil)fenilborônico, e seguindo o mesmo procedimento como descrito para a síntese do composto 63 (Esquema 22) o composto do título 147 foi obtido como um sólido marrom-bege em 71% de rendimento. MS (m/z): 397,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(3-(Clorometil)fenil)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (148)

[00649] O composto de hidróxi 147 (685 mg, 1,73 mmol) foi suspenso em cloreto de tionila (8,6 mL) e a mistura de reação foi refluxada durante cerca de uma hora. A mistura foi resfriada para a TA, em seguida despejada em uma mistura de gelo/água. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água e bem secado para fornecer o composto do título 148 como um sólido amarelo (730 mg, 93% de rendimento). MS (m/z): 415,0 (M+H).

Etapa 3: 1-(3-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetilmethanamina (149)

[00650] A uma suspensão do cloreto 148 (3,8 g, 8,42 mmols) em dimetilformamida (42 mL) foi adicionado dimetilamina (8,4 mL, 16,84 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 60°C. Após poucas horas a reação foi completada e a dimetilformamida foi evaporada. O resíduo foi triturado com acetato de etila, coletado por filtração, lavado com acetato de etila e secado para fornecer o composto do título 149 como um sólido amarelo (1,71g, 48% de rendimento). MS (m/z): 424,0 (M+H).

Etapa 4: 4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (150)

[00651] Partindo do composto 149 e seguindo o mesmo

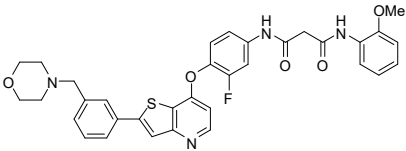
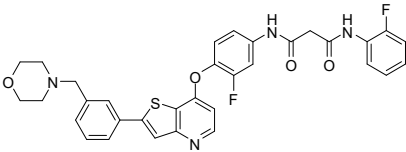
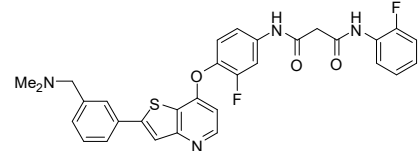
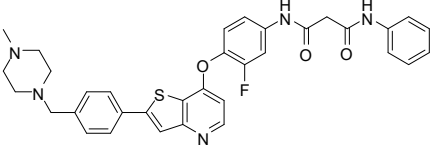
procedimento como descrito acima para a síntese de composto 23 (Esquema 6), o composto do título 150 foi obtido em 44% de rendimento MS (m/z): 394,0 (M+H).

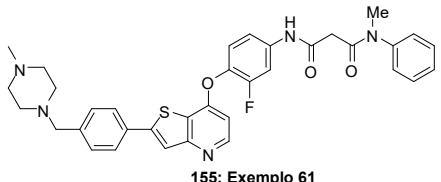
Etapa 5: N^1 -(4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (146)

[00652] A uma solução da amina 150 (334 mg, 0,85 mmol), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (27) (355 mg, 1,70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (275 mg, 2,04 mmols) em dimetilformamida (8,5 mL) foi adicionado cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (391 mg, 2,04 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão da reação. A dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi extinguido com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre $MgSO_4$ anidro, filtradas e evaporadas para fornecer o composto do título 146 como um sólido branco (180 mg, 36% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,18 (s, 6H). MS (m/z): 585,2 (M+H).

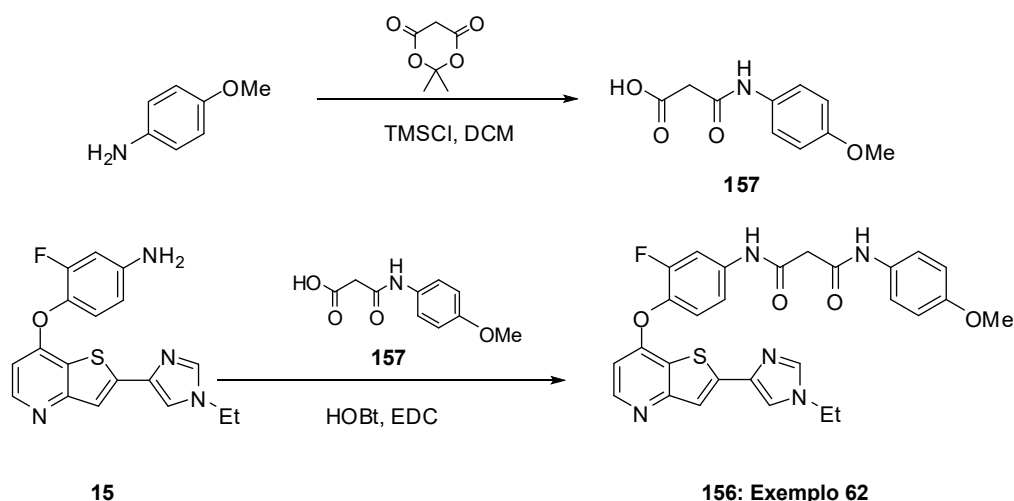
[00653] Compostos 151 (Exemplo 57), 152 (Exemplo 58), 153 (Exemplo 59), 154 (Exemplo 60) e 155 (Exemplo 61), preparados de acordo com o Esquema 43.

Tabela 4

Comp.	Exemplo	Estrutura	Caracterização
151	57	 151: Exemplo 57 <i>N</i>¹-(3-flúor-4-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-metoxifenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,54-7,40 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,56 (m 8H), 2,40 (s, 4H).
152	58	 152: Exemplo 58 <i>N</i>¹-(3-flúor-4-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,65 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 8H), 2,40 (s, 4H).
153	59	 153: Exemplo 59 <i>N</i>¹-(4-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(2-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 12,9/2,3 Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,65 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).
154	60	 154: Exemplo 60 <i>N</i>¹-(3-flúor-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,63 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 13,0/2,3 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,33 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,64 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,17 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

Comp.	Exemplo	Estrutura	Caracterização
155	61	 155: Exemplo 61 <i>N</i>¹-(3-fluor-4-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,50-7,13 (m, 9H), 6,62 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,23-3,21 (m, 5H), 2,49-2,20 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

Esquema 44



Exemplo 62

*N*¹-(4-(2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida (156)

Etapas 1: Ácido 3-(4-Metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (157)

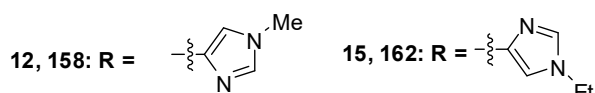
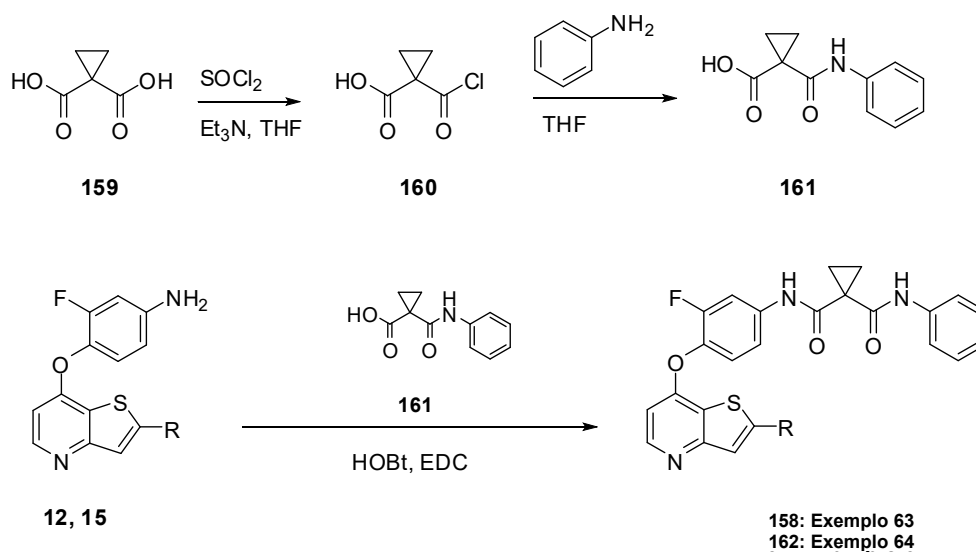
[00654] Partindo de 4-metoxianilina e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 27 (Exemplo 8, Esquema 8), o composto do título 157 foi obtido em 56% de rendimento. MS (*m/z*): 210,0 (*M*+*H*).

Etapas 2: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluor fenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida (156)

[00655] Partindo da amina 15 (Esquema 4) e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2, Esquema 8) o composto do título 156 foi obtido

em 42% de rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4$ e $13,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,0$ e $9,0$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 546,0 ($M+H$).

Esquema 45



Exemplo 63

N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (162a)

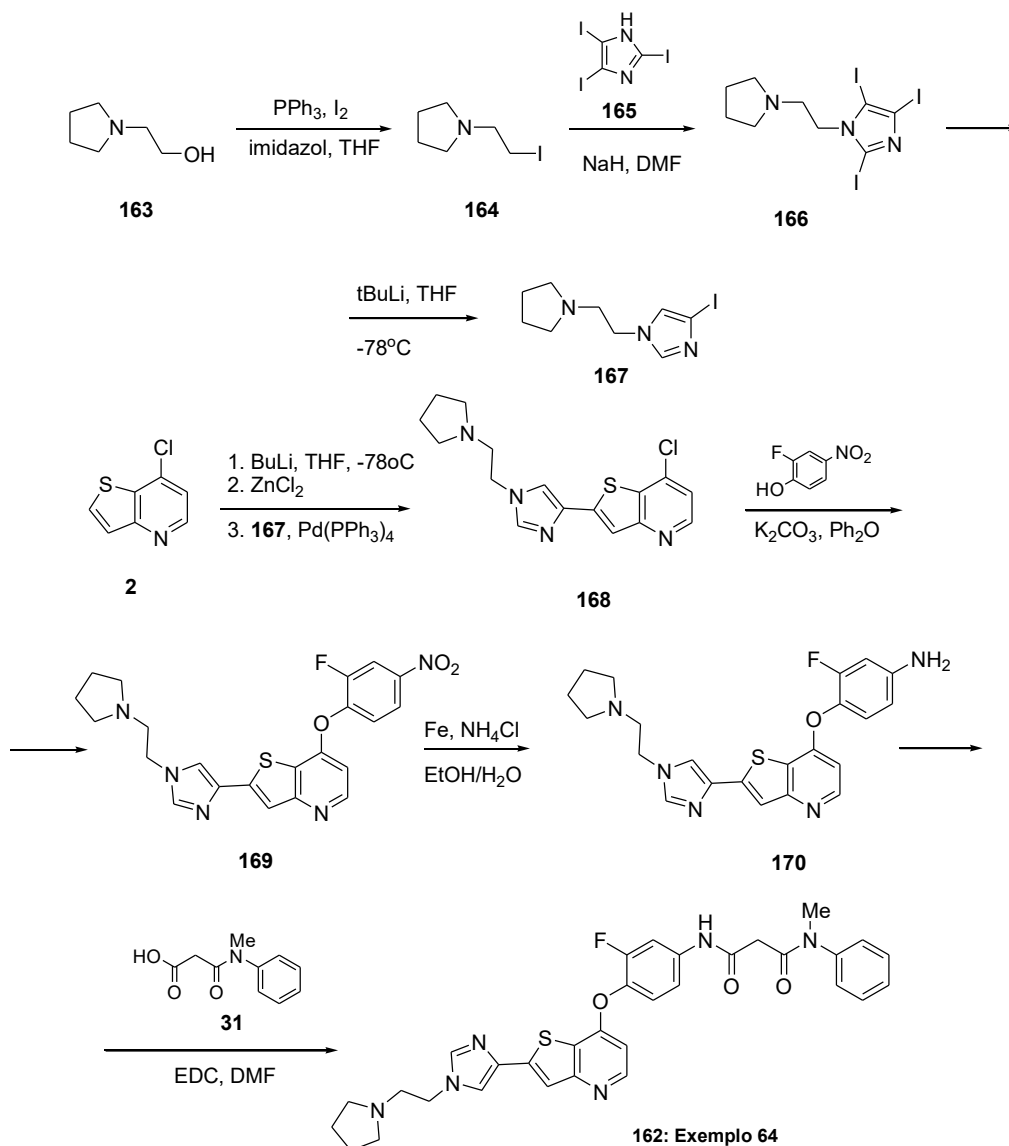
Etapa 1: Ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (161)

[00656] A uma solução de diácido 159 (2,5g, 19,2 mmols) em THF (500 mL), foi adicionado Et_3N (1,40 mL, 19,2 mmols) em gotas sob nitrogênio e a mistura foi agitada durante 30 minutos a 0°C antes da adição de cloreto de tionila (2,68 mL, 19,2 mmols). A mistura de reação foi agitada durante mais 30 minutos a 0°C [para gerar *in situ* o cloreto de acila 160], seguido pela adição de uma solução de anilina (2,22 mL, 21,2 mmols) em THF (25 mL). A mistura de reação foi

agitada durante 4 horas a 0°C, em seguida diluída com EtOAc e extraída três vezes com solução de NaOH a 2N. A fase aquosa foi titulada com solução de HCl a 2N para pH ~1-2, e em seguida extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo para fornecer o composto do título (161) (2,86 g, 72% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): 206,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (158)

[00657] Partindo da amina 15 e o ácido 161, e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese do composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2, Esquema 8) o composto do título 158 foi obtido em 65% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,35 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,1 e 14,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2 e 8,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 1,9 e 8,8 Hz, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 6,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,40 (s, 4H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 542,1 (M+H).

Esquema 46Exemplo 64

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*3-metil-*N*3-fenilmalonamida (162)

Etapas 1: 1-(2-Iodoetil)pirrolidina x HI (164)

[00658] Uma suspensão de trifetilfosfina (4,46 g, 17,7 mmols), imidazol (1,2 g, 17,7 mmols) e iodo (4,50 g, 17,7 mmols) em THF (90 mL) foi agitada durante 5 minutos antes de 2-(pirrolidin-1-il)etanol (163) (2 mL, 17,7 mmols) ser adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado diversas vezes com EtOAc, e secado

durante a noite para produzir o composto do título 164 (4,85 g, 76%) como um sólido branco. MS (m/z): 226,0 (M+H).

Etapa 2: 2,4,5-Triiodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (166)

[00659] A uma solução de 2,4,5-tri-iodo-1H-imidazol (165) (4,08 g, 9,1 mmols) em DMF (28 mL) a 0°C, foi adicionado NaH (1,46 g, 36,4 mmols) em porções durante 30 minutos, então 1-(2-iodoetil)pirrolidina x HI 164 (4,85 g, 13,65 mmols) foi adicionado a 0°C, e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante um período de 4 horas. EtOAc (50 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada e extraída com solução de ácido cítrico (3%), o extrato aquoso ácido foi basificado com solução de NaOH a 2N para pH ~10, o sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer o composto do título 166 (1,75 g, 35%) como um sólido marrom-claro. MS (m/z): 543,5 (M+H).

Etapa 3: 4-Iodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (167)

[00660] A uma solução de 2,4,5-tri-iodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (166) (1,75 g, 3,22 mmols) em THF (32 mL) a -78°C foi adicionado tBuLi (7,57 mL, 12,88 mmols) em gotas durante um período de uma hora. A mistura de reação foi despejada em água, extraída com EtOAc, e o extrato orgânico foi separado, secado sobre Na₂SO₄, e concentrado a vácuo para fornecer o composto do título 167 (0,9 g, 96% de rendimento) como um xarope amarelo-escuro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,63 (m, 4H). MS (m/z): 292,1 (M+H).

Etapa 4: 7-Cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (168)

[00661] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 123 (Esquema 36) porém substituindo 4-iodo-1-isopropil-1H-imidazol com o composto 167 o composto do título 168 foi obtido em

47% de rendimento como um sólido amarelo. MS (m/z): 333,0 (M+H).

Etapa 5: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (169)

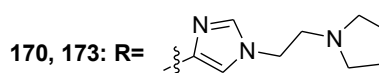
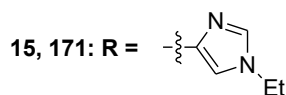
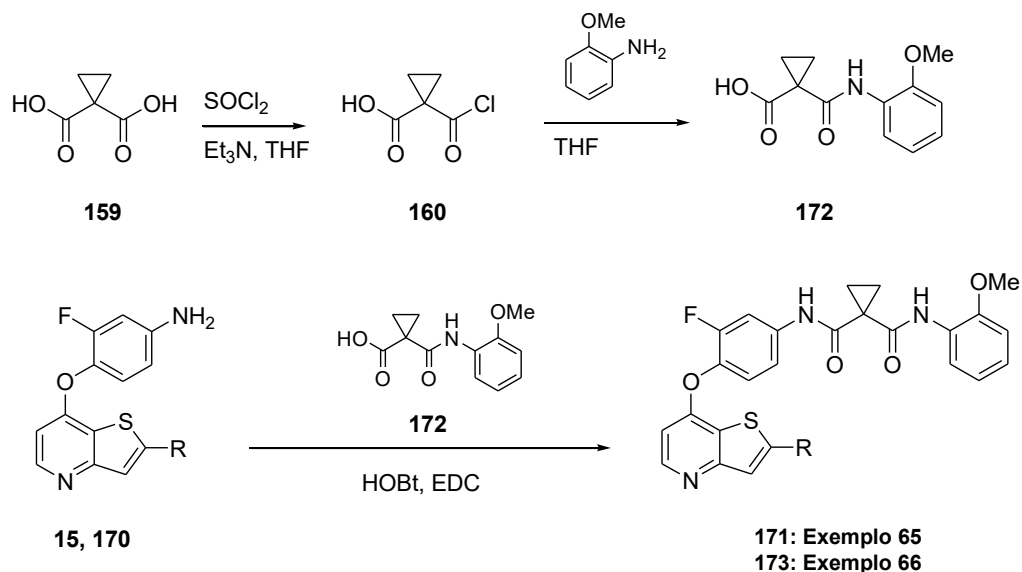
[00662] Partindo do composto 168 e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 124 (Esquema 36), o composto do título 169 foi obtido em 61% de rendimento como um sólido amarelo. MS (m/z): 454,0 (M+H).

Etapa 6: 3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (170)

[00663] A uma solução de composto nitro 169 (400 mg, 0,88 mmol) em EtOH/H₂O (8 mL/4 mL) a 100°C (banho) foi adicionado pó de ferro (420 mg, 7,48 mmols) e NH₄Cl (41 mg, 0,76 mmol) e a mistura de reação foi agitada vigorosamente em temperatura de refluxo durante uma hora. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celita. O filtrado foi coletado e concentrado para fornecer o composto do título 170 (4,20 mg, 88% de pureza) como um sólido amarelo. MS (m/z): 424,0 (M+H).

Etapa 7: N¹-(3-flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (162).

[00664] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2), porém substituindo a amina 9 pela amina 170, o composto do título 162 foi obtido em 47% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,65 (s, 4H). MS (m/z): 599,0 (M+H).

Esquema 47Exemplo 65

N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (171)

Etapas 1: Ácido 1-(2-Metoxifenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (172)

[00665] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 161 (Esquema 45), porém substituindo anilina por 2-metoxianilina, o composto do título 172 foi obtido em 44% de rendimento. M/S (m/z): 236,0 (M+H).

Etapas 2: *N*-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (171)

[00666] Partindo da amina 15 e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2, Esquema 8), porém substituindo o ácido 27 pelo ácido 172, o composto do título 171 foi obtido em 33% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s,

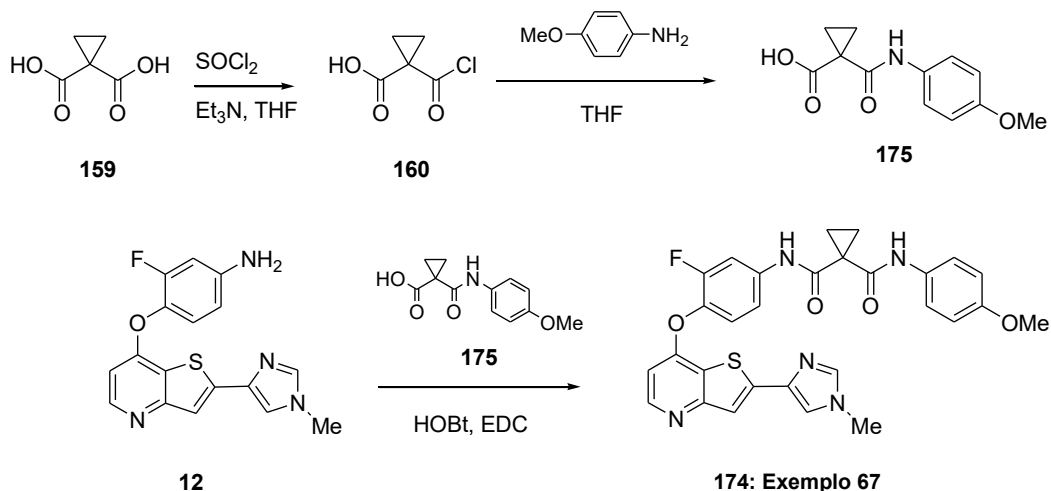
1H), 7,50 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 572,0 (M+H).

Exemplo 66

N-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (173)

[00667] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2, Esquema 8), porém substituindo a amina 9 pela amina 65 e ácido 27 pelo ácido 172, o composto do título 173 foi obtido em 11% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,55 (m, 2H). MS (m/z): 641,0 (M+H).

Esquema 48



Exemplo 67

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (174)

Etapa 1: Ácido 1-(2-metoxifenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (175)

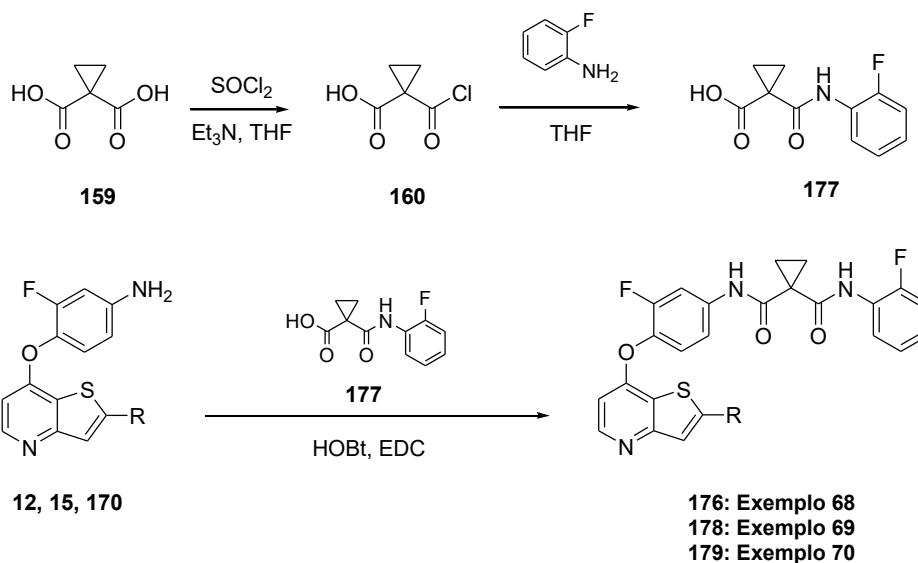
[00668] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto

161 (Esquema 45), porém substituindo anilina por 4-metoxianilina, o composto do título 175 foi obtido em 68% de rendimento. M/S (m/z): 236,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi) fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (174)

[00669] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5c (Esquema 3), porém substituindo o ácido de amina 1 pelo ácido 175, o composto do título 174 foi obtido em 44% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,2 e 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,44 (t, 3H). MS (m/z): 558,0 (M+H).

Esquema 49



Exemplo 68

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (176)

Etapa 1: Ácido 1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (68)

[00670] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 161 (Esquema 45), porém substituindo anilina por 2-fluoroanilina, o

composto do título 177 foi obtido em 57% de rendimento. M/S (m/z): 224,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (176)

[00671] Partindo da amina 12, seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 5c (Esquema 3), porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 177, o composto do título 176 foi obtido em 30% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,34 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,60-1,53 (m, 4H). MS (m/z): 546,1 (M+H).

Exemplo 69

N-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (178)

[00672] Partindo da amina 15, seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 5d (Esquema 4) porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 177, o composto do título 178 foi obtido em 13% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,34 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,60-1,53 (m, 4H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 560,2 (M+H).

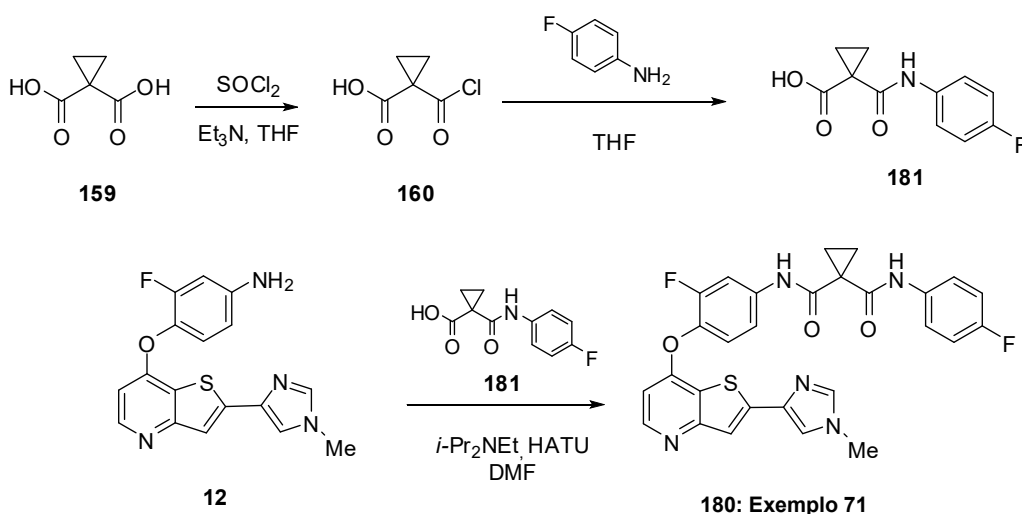
Exemplo 70

N-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (179)

[00673] Partindo da amina 170 (Esquema 46), seguindo o procedimento descrito acima para o composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2), porém substituindo o ácido 27 pelo ácido 177, o composto do título

179 foi obtido em 11% de rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,28 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,1$ e $9,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,12 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 4H), 1,60-1,53 (m, 4H). MS (m/z): 629,1 ($M+H$).

Esquema 50



Exemplo 71

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (180)

Etapas 1: Ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (181)

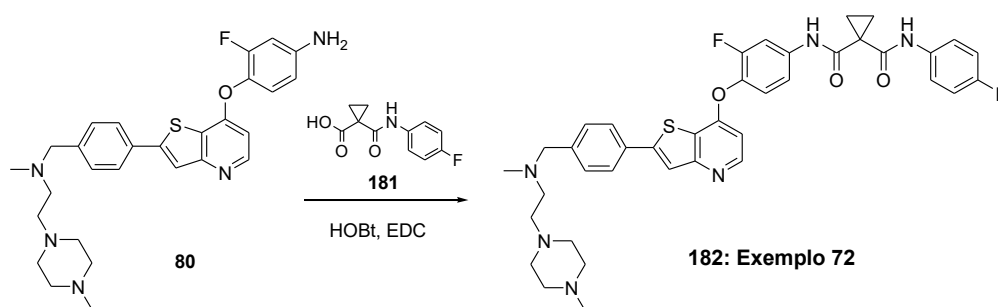
[00674] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 161 (Esquema 45), porém substituindo anilina por 4-fluoroanilina, o composto do título 181 foi obtido em 57% de rendimento. MS (m/z): 224,0 ($M+H$).

Etapas 2: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi) fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (180)

[00675] Partindo da amina 12 (Esquema 3) e seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5c (Exemplo 3, Esquema 3), porém substituindo o ácido 1 pelo ácido 181, o composto do título 180 foi obtido em 24% de rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ

(ppm): 10,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 14,2$ e $2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 2,0$ e $8,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,71 (s, 3H), 1,44 (m, 4H). MS (m/z): 546,0 ($M+H$).

Esquema 51



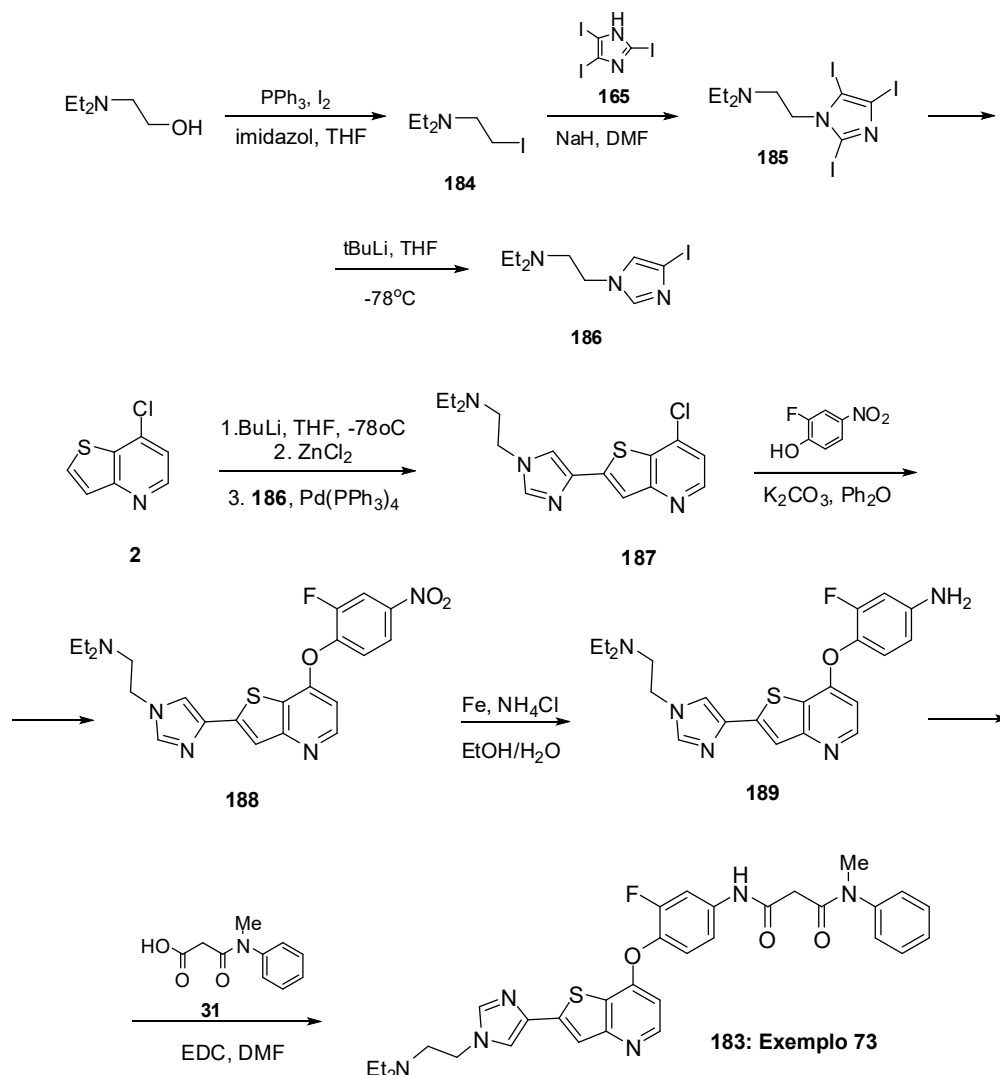
Exemplo 72

N-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (182)

[00676] A uma solução do composto de amina 80 (189 mg, 0,374 mmol) (Esquema 26) em DMF (~7 mL) foram adicionados o ácido 181 (125 mg, 1,5 eq, 5,61 mmols), *i*Pr₂NEt (16 mg, 3,5 eq, 1,31 mmol) e HATU (426 mg, 3 eq, 1,12 mmol). A mistura de reação foi agitada a TA durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura e dividida entre solução de NaHCO₃ saturada e EtOAc. O EtOAc foi lavado duas vezes com solução de NaHCO₃ saturada antes de ser secado sobre Na₂SO₄ anidro e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada inicialmente por cromatografia de coluna (MeOH a 25%/EtOAc + 1% de solução de NH₄OH) e então usando o Gilson (30% de MeOH/H₂O a 80 % de MeOH/H₂O durante 45 minutos) para fornecer o composto do título 182 como um sólido branco (64 mg, 24% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,48 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 1,77$ e $12,91$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,42

(m, 4H), 7,13 (t, $J = 8,99$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,40 (m, 12H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,44 (m, 4H). MS (m/z): 711,1 (M+H). (sal de formiato)

Esquema 52



Exemplo 73

N'-((4-(2-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (183)

Etapa1: N,N-Dietil-2-iodoetanamina (184)

[00677] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 164 (Esquema 46), o composto do título 184 foi obtido em 42% de rendimento. MS (m/z): 228,0 (M+H).

Etapa 2: N,N-Dietil-2-(2,4,5-tri-iodo-1H-imidazol-1-il)etanamina (185)

[00678] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 166 (Esquema 46), o composto do título 185 foi obtido em 62% de rendimento. MS (m/z): 546,0 (M+H).

Etapa 3: *N,N*-Dietil-2-(4-iodo-1*H*-imidazol-1-il)etanamina (186)

[00679] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 167 (Esquema 46), o composto do título 186 foi obtido em 97% de rendimento. MS (m/z): 294,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-*N,N*-dietiletanamina (187)

[00680] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 168 (Esquema 46), o composto do título 187 foi obtido em 78% de rendimento. MS (m/z): 335,0 (M+H).

Etapa 5: *N,N*-Dietil-2-(4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etanamina (188)

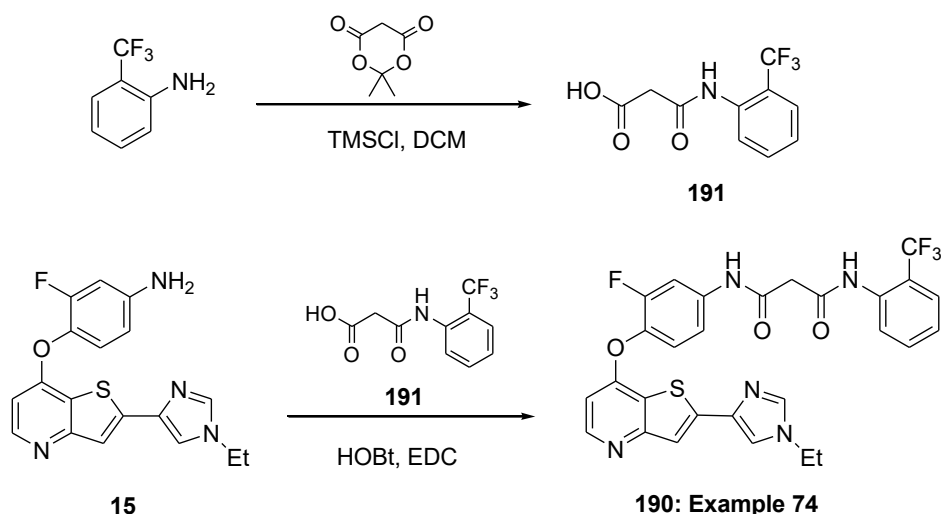
[00681] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 169 (Esquema 46), o composto do título 188 foi obtido em 10% de rendimento. MS (m/z): 456,0 (M+H).

Etapa 6: 4-(2-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (189)

[00682] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 170 (Esquema 46), o composto do título 189 foi obtido em 83% de rendimento. MS (m/z): 426,0 (M+H).

Etapa 7: *N*¹-(4-(2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida (183)

[00683] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 163 (Esquema 46), o composto do título 183 foi obtido em 38% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,34 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 7H), 6,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,20-3,19 (m, 5H), 2,70 (t, 2H), 2,44 (q, 4H), 0,89 (t, 6H), MS (m/z): 601,0 (M+H).

Esquema 53Exemplo 74

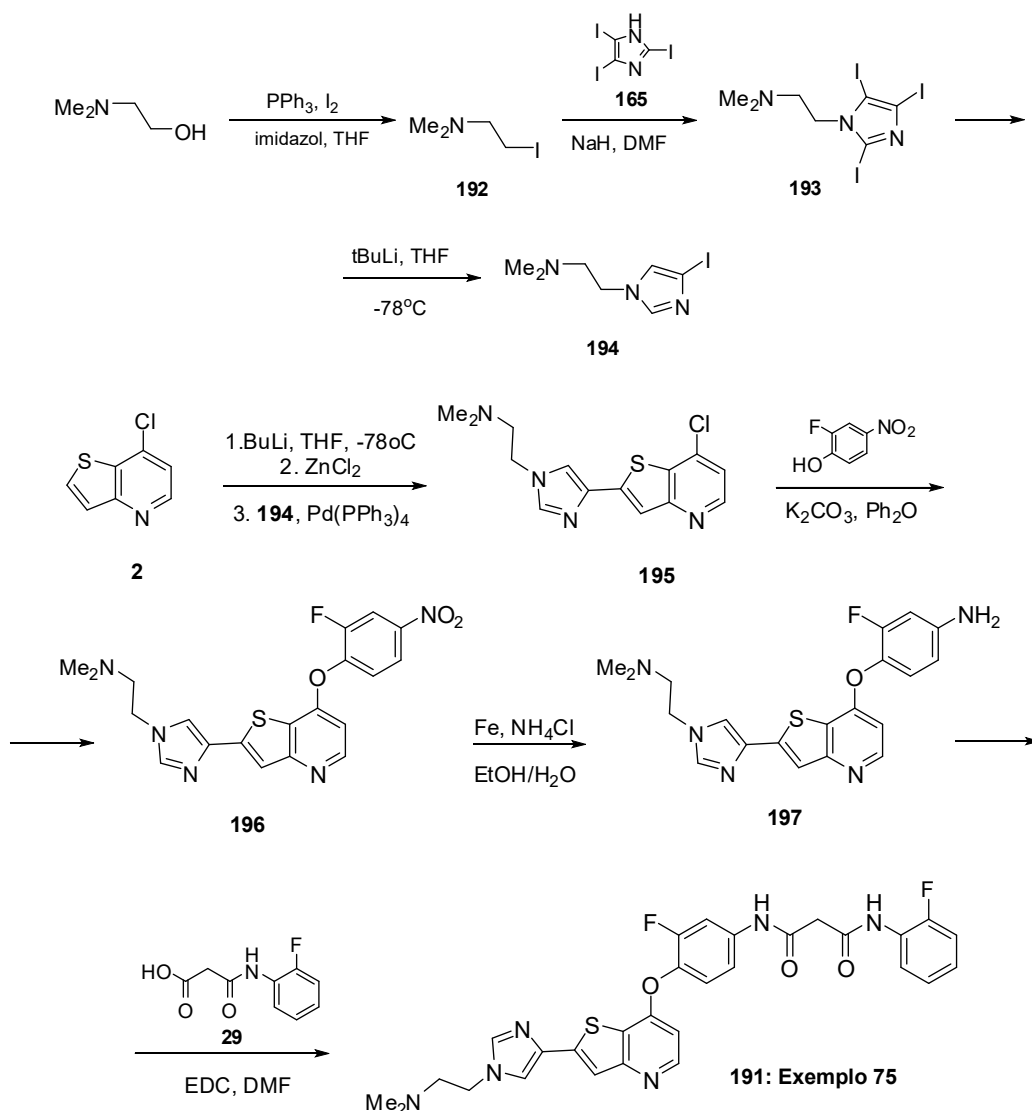
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida (190)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenilamino)propanóico (191)

[00684] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 27 (Esquema 8) porém substituindo 2-metoxibenzenamina com 2-(trifluorometil)benzenamina o composto do título 191 foi obtido em 6 % de rendimento. MS (m/z): 248,0 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluór fenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida (190)

[00685] Partindo da amina 15 e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 28a (Exemplo 8, Etapa 2, Esquema 8) porém substituindo o ácido 27 com o ácido 191, o composto do título 190 foi obtido em 27% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,2 e 13,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,41-7,40 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,33 (t, 3H). MS (m/z): 583,1,0 (M+H).

Esquema 54Exemplo 75

*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida (191)

Etapa 1: 2-Iodo-*N,N*-dimetiletanamina (192)

[00686] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 164 (Esquema 46), o composto do título 192 foi obtido em 61% de rendimento. MS (*m/z*): 200,0 (*M*+*H*).

Etapa 2: *N,N*-Dimetil-2-(2,4,5-tri-iodo-1*H*-imidazol-1-il)etanamina (193)

[00687] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 166 (Esquema 46), o composto do título 193 foi obtido em 27% de rendimento. MS (*m/z*): 518,0 (*M*+*H*).

Etapa 3: 2-(4-iodo-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (194)

[00688] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 167 (Esquema 46), o composto do título 194 foi obtido em 97% de rendimento. MS (m/z): 266,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (195)

[00689] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 168 (Esquema 46), o composto do título 195 foi obtido em 41% de rendimento. MS (m/z): 307,0 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (196)

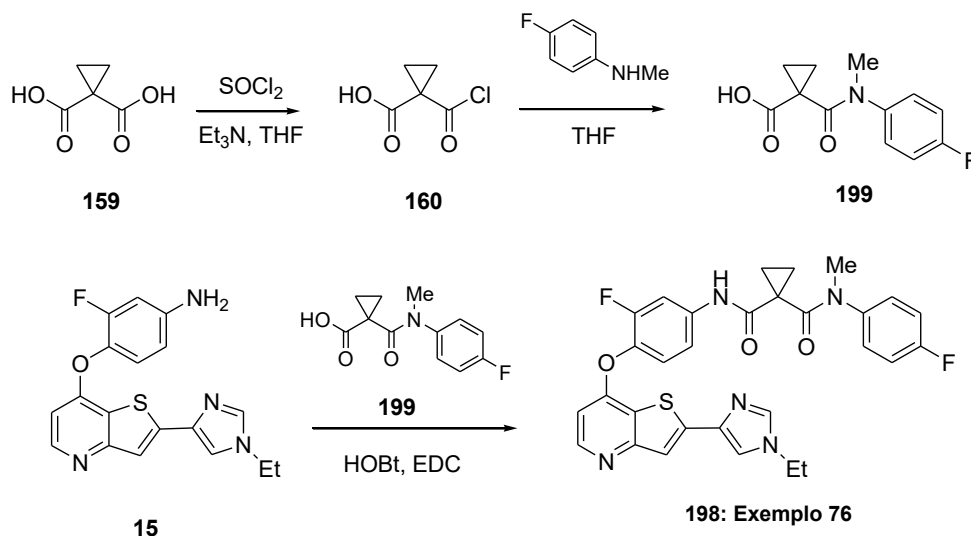
[00690] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 168 (Esquema 46), o composto do título 196 foi obtido em 36% de rendimento. MS (m/z): 428,0 (M+H).

Etapa 6: 4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (197)

[00691] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 170 (Esquema 46), o composto do título 197 foi obtido em 93% de rendimento. MS (m/z): 398,0 (M+H).

Etapa 7: N¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-fluorofenil)malonamida (191)

[00692] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 163 (Esquema 46), o composto do título 191 foi obtido em 55% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,1 e 13,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,40 (dd, J = 2,1 e 8,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (m/z): 577,1 (M+H).

Esquema 55Exemplo 76

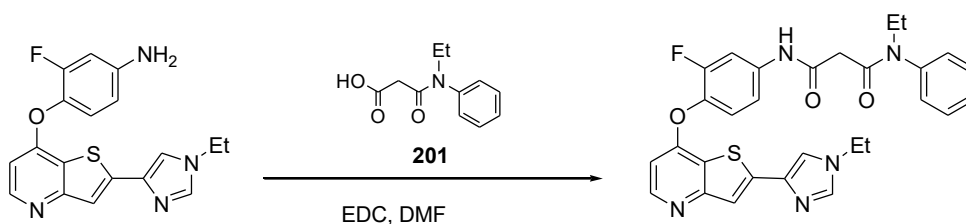
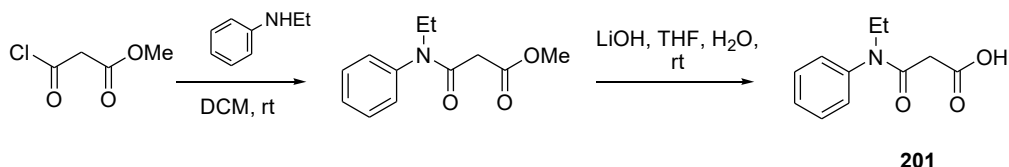
N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida (198)

Etapa 1: Ácido 1-((4-fluorofenil)(metil)carbamoil) ciclopropanocarboxílico (199)

[00693] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 161 (Esquema 45), porém substituindo anilina por 4-flúor-*N*-metilanilina, o composto do título 199 foi obtido em 66% de rendimento. M/S (m/z): 238,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida (198)

[00694] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 5d (Exemplo 4, Esquema 4) o composto do título 198 foi obtido em 15% de rendimento. ¹HNMR (CD₃OD) δ (ppm): 8,40 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,79 (dd, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,32 (s, 3H, N-Me), 1,50 (m, 5H), 1,33 (s, 2H). MS (m/z): 574,1 (M+H).

Esquema 56**Exemplo 77**

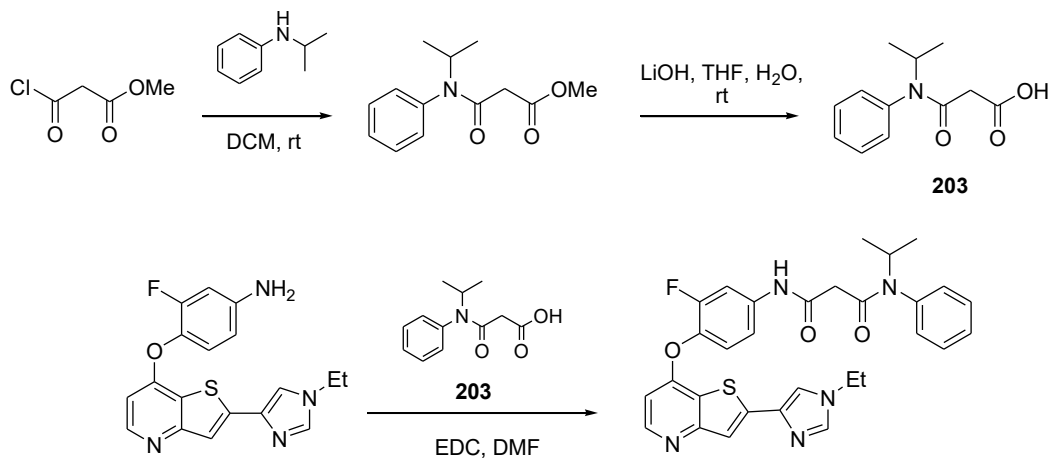
*N*¹-Etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida (200)

Etapas 1: Ácido 3-(etil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (201)

[00695] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 31 (Esquema 10), o composto do título 201 foi obtido em 81% de rendimento. MS (m/z): 208,0 (M+H).

Etapas 2: *N*¹-Etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida (200)

[00696] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5d (Exemplo 4, Esquema 4), o composto do título 200 foi obtido em 49% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,24 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 e 2,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 8H), 6,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,67 (q, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,01 (t, 3H) MS (m/z): 544,1 (M+H).

Esquema 57

15

202: Exemplo 78

Exemplo 78

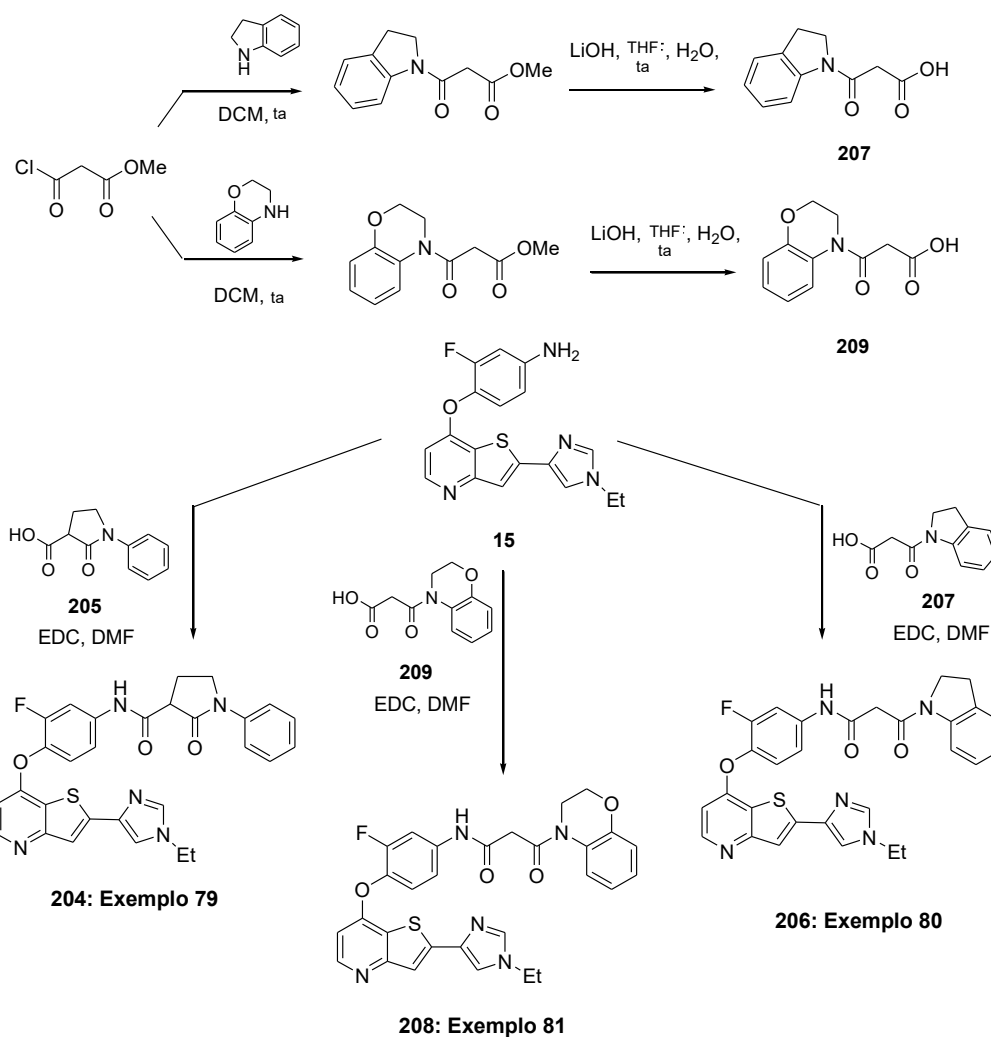
N'-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida (202)

Etapa 1: Ácido 3-(isopropil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (203)

[00697] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 31 (Esquema 10), o composto do título 203 foi obtido em 49% de rendimento. MS (m/z): 222,0 (M+H).

Etapa 2: *N'*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida (202)

[00698] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5d (Exemplo 4, Esquema 4), o composto do título 202 foi obtido em 28% de rendimento. ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,54 (dd, J = 0,6 e 5,3 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,02 (s, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). MS (m/z): 558,0 (M+H).

Esquema 58**Exemplo 79****N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida (204)**

[00699] Seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 5d (Esquema 4), porém substituindo o ácido 1 com o ácido 205, o composto do título 204 foi obtido em 40% de rendimento.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 1,40 (t, 3H). MS (m/z): 542,0 (M+H).

Exemplo 80

N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(indolin-1-il)-3-oxopropanamida (206)

Etapa 1: Ácido 3-(indolin-1-il)-3-oxopropanoico (207)

[00700] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 31 (Esquema 10), o composto do título 207 foi obtido em 75% de rendimento. MS (m/z): 206,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(indolin-1-il)-3-oxopropanamida (206)

[00701] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5d (Esquema 4), o composto do título 206 foi obtido em 40% de rendimento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,2 e 13,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,5 e 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,32-3,15 (m, 2H), 1,39 (t, 3H). MS (m/z): 542,1 (M+H).

Exemplo 81

3-(2*H*-Benzo[*b*][1,4]oxazin-4 (3*H*)-il)-*N*-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-oxopropanamida (208)

Etapa 1: Ácido 3-(2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4 (3*H*)-il)-3-oxopropanoico (209)

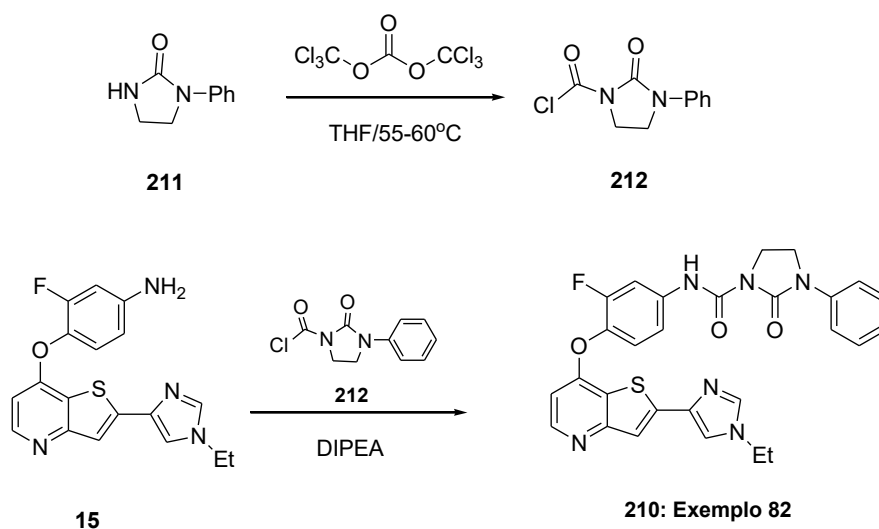
[00702] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 31 (Esquema 10), o composto do título 209 foi obtido em 75% de rendimento. MS (m/z): 222,0 (M+H).

Etapa 2: 3-(2*H*-Benzo[*b*][1,4]oxazin-4 (3*H*)-il)-*N*-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-oxopropanamida (208)

[00703] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5d (Esquema 4), o composto do título 208 foi obtido em 40% de

rendimento. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,06 (bs, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,39 (t, 3H). MS (m/z): 558,1 ($M+H$).

Esquema 59



Exemplo 82

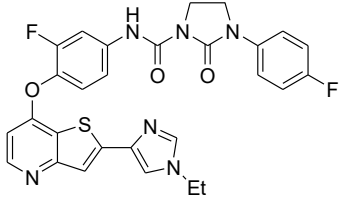
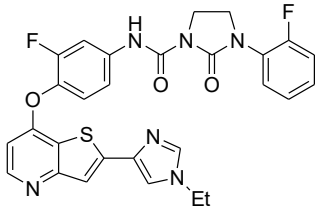
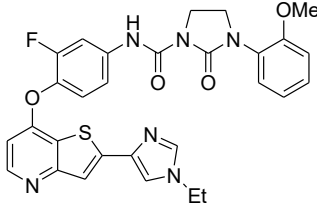
N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida(210)

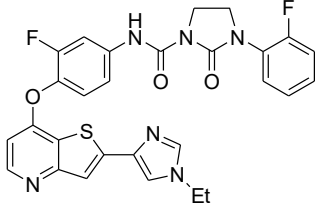
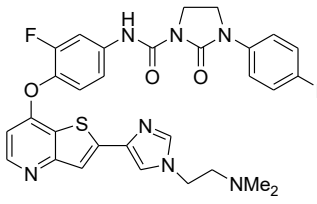
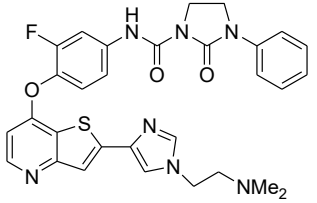
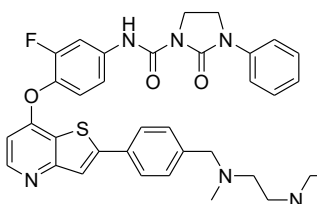
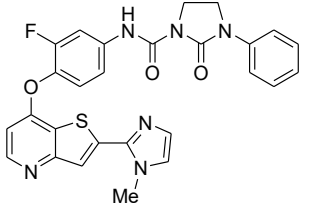
[00704] A uma solução de 1-fenilimidazolidin-2-ona (211) (100 mg, 0,62 mmol) [P. Mayer, P. Brunel, C. Chaplain, C. Piedecoq, F. Calmel, P. Schambel, P. Chopin, T. Wurch, P. J. Pauwels, M. Marien, J.-L. Vidaluc, T. Imbert *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3653-3664; W. Su, Y. Zhang *J. Chem. Res. Synop.* 2000, 9, 440-441] em THF (6 mL) foi adicionado trifosgene (189 mg, 0,62 mmol) e a solução foi agitada durante 3 horas a 60°C. A mistura de reação foi resfriada até a T.A. antes da adição de anilina 15 (229 mg, 0,65 mmol) e DIPEA (648 μL , 3,72 mmols) e agitação foi continuada durante uma hora. A mistura de reação foi concentrada e dividida entre EtOAc e água. Um precipitado foi formado que foi coletado por filtração. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada. O resíduo foi combinado com o

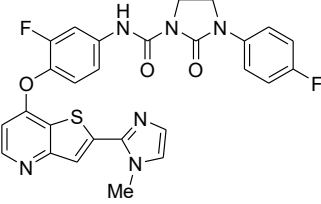
precipitado coletado, carregado seco para uma coluna e eluído com EtOAc/MeOH (9:1), para produzir o composto do título 210 (150 mg, 43% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,5$ e 13,3 Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,0$ e 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,04-3,92 (m, 4H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 543,0 ($M+H$).

Tabela 5

Compostos 211-219 (Exemplos 83-91) preparados de acordo com o Esquema 59

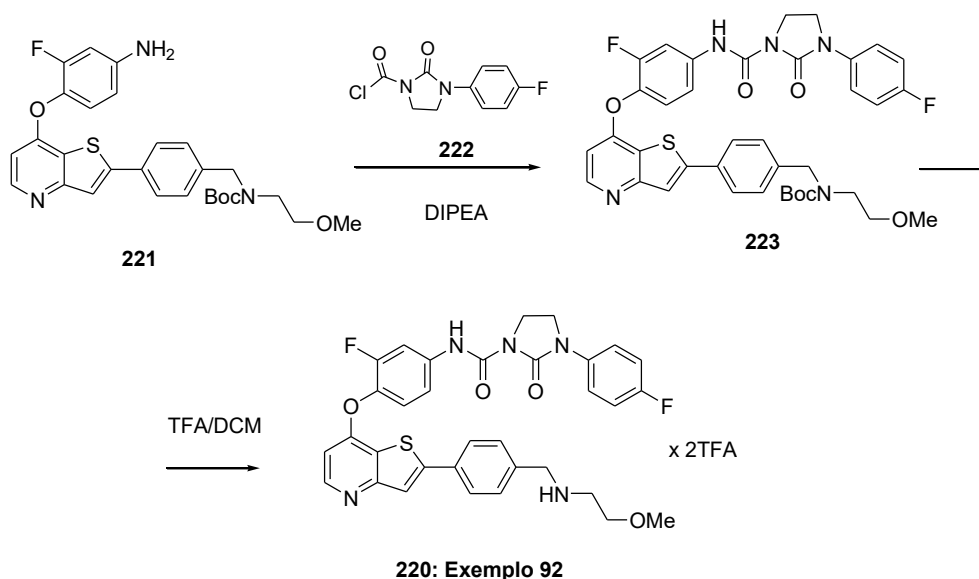
Comp.	Ex.	Estrutura	Caracterização
211	83	 <i>N</i>-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,3$ e 12,9 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,2$ e 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,95 (m, 4H), 1,39 (t, 3H). MS (m/z): 561,2 ($M+H$)
212	84	 <i>N</i>-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,51 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,97 (s, 4H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (m/z): 561,2 ($M+H$).
213	85	 <i>N</i>-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H).

Comp.	Ex.	Estrutura	Caracterização
214	86	 <i>N</i>-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,51 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,02 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 4H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). MS (<i>m/z</i>): 561,2 (M+H).
215	87	 <i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 2,3 e 12,9 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 2,2 e 9,0 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 6H). MS (<i>m/z</i>): 604,2 (M+H).
216	88	 <i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2,4 e 12,9 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 0,6 e 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 2,12 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 586,1 (M+H).
217	89	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil) fenil) tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 6H), 7,16 (tt, <i>J</i> = 1,4 e 7,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 0,8 e 5,3 Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,69 (bs, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 694,1 (M+H).
218	90	 <i>N</i>-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,16 (t, <i>J</i> = 5,28 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H), 3,95 (m, 7H). MS (<i>m/z</i>): 529,1 (M+H).

Comp.	Ex.	Estrutura	Caracterização
219	91	 <i>N</i>-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H) 7,89 (dd, <i>J</i> = 2,3 e 13,1 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 5,28 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (m, 4H). MS (<i>m/z</i>): 547,2 (M+H).

[00705] Compostos 211-214 foram sintetizados partindo da amina 15 (Esquema 4), compostos 215-216 foram preparados partindo da amina 197 (Esquema 54), composto 217 foi obtido partindo da amina 80 (Esquema 26), enquanto compostos 218-219 foram derivados partindo da amina 9 (Esquema 2).

Esquema 60



Exemplo 92

N-(3-Flúor-4-(2-(4-((2-metoxietilamino)metil)fenil)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (220)

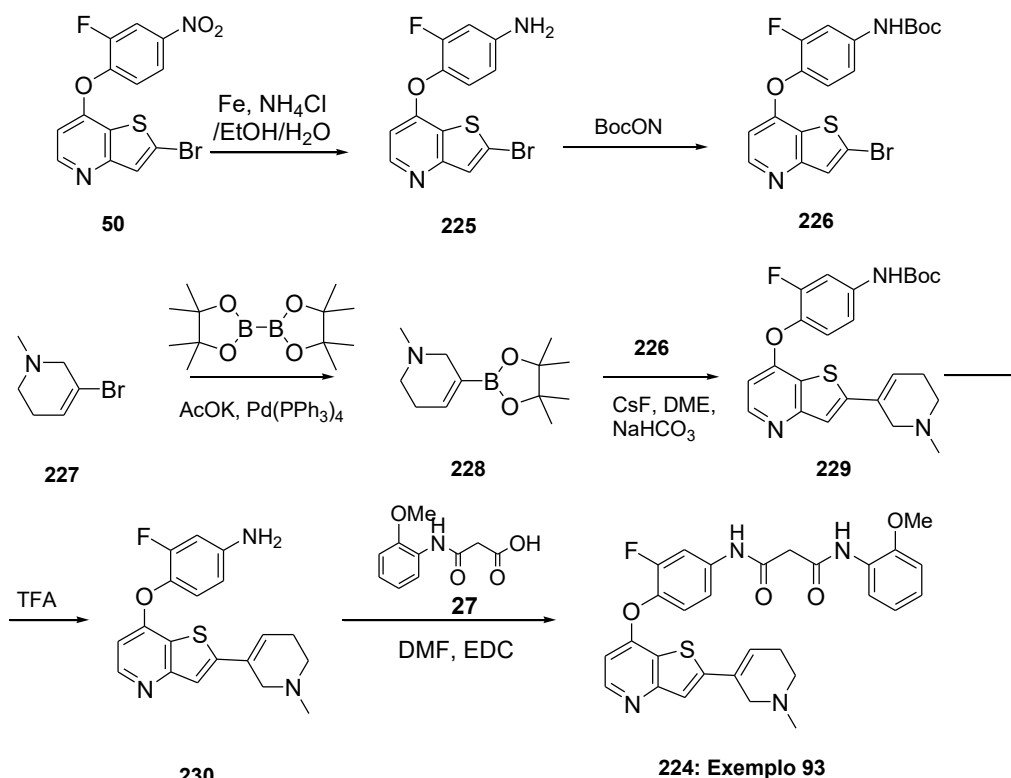
Etapas 1: 4-(7-(2-Flúor-4-(3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamido)fenóxi)teno[3,2-*b*]piridin-2-il)benzil(2-metoxietil)carbamato de terc-butila (223)

[00706] Partindo da amina 221 [preparada de acordo com o Esquema 26, usando arilboronato 76 como um intermediário (Tabela

2)] e cloreto de 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carbonila (222), e seguindo o procedimento descrito acima para a síntese de composto 210 (Exemplo 82, Esquema 59), o composto do título 223 foi obtido em 40% de rendimento. MS (m/z): 730,3 (M+H).

Etapa 2: N-(3-Flúor-4-(2-(4-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (220)

[00707] Uma solução de 223 (60 mg, 0,082 mmol) e TFA (1 mL) em tolueno (2 mL) foi agitada 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter de dietila, o sólido foi coletado e secado para fornecer o composto do título 220 (70 mg, 99,5%) como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,95 (s, amplo, 2H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 2,5 e 13,1 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,11 (m, 2H). MS (m/z): 630,3 (M+H).

Esquema 61Exemplo 93

N¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (224)

Etapa 1: 4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (225)

[00708] A uma mistura de composto 50 (1,0 g, 2,96 mmols) e NH₄Cl (46 mg, 0,86 mmol) em EtOH (29 mL)/água (15 mL) a 100°C, Fe (1,4 g, 25,15 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura foi refluxada com vigorosa agitação durante 40 minutos. A mistura foi filtrada através de celite®, o Celite® lavado com EtOH e o filtrado combinado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em EtOAc, lavado com água; a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e evaporada fornecendo o composto do título 225 (916,15 mg, 91% de rendimento). MS (m/z): 338,9 (96 %), 340,9 (100%).

Etapa 2: 4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de terc-butila (226)

[00709] Uma solução da anilina 225 (300 mg, 0,887 mmol) e BocON (194 mg, 0,887 mmol) em MeCN (1,8 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura bruta foi concentrada sob pressão reduzida fornecendo o composto do título 226 (380 mg, 98% de rendimento) que foi usado na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): 439,1 (96 %), 441,1 (100%).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de terc-butila (229) (procedimento de duas etapas)

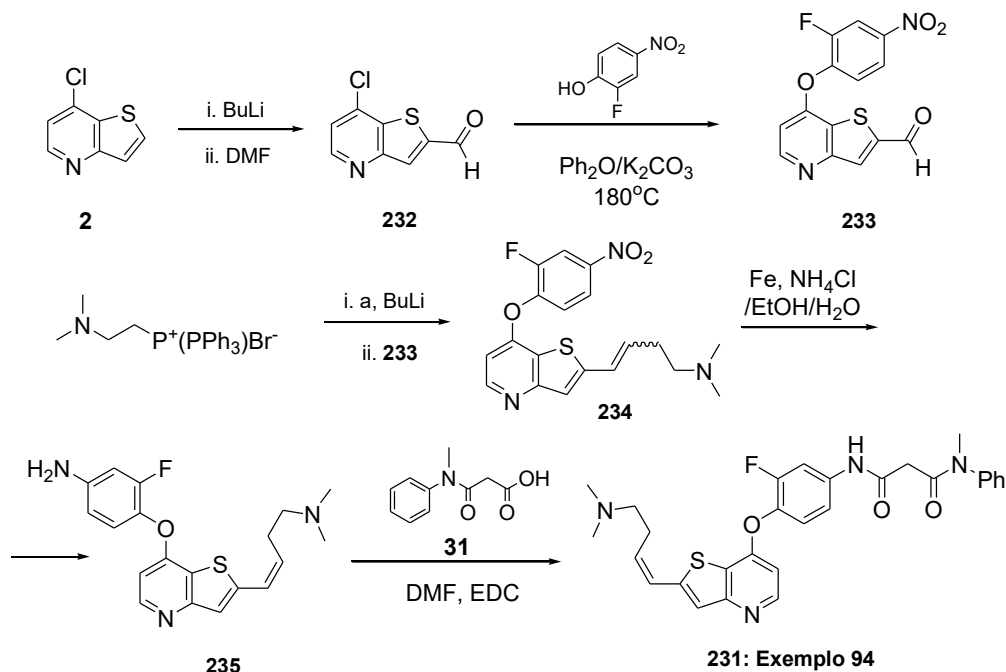
[00710] A uma mistura de 5-bromo-1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina 227 (Drinkuth, S; Gruetsch, S; Peter, K; Christl, M. *Eur. J. Org. Chem.* 14; 2001; 2665-2670) (1,0 g, 5,71 mmols), bis(pinacolato)diboro (8,66 mmols, 2,18 g) e AcOK (1,7 g, 17,3 mmols) em tolueno (11,4 mL), Pd(PPh₃)₄ (0,171 mmol, 198 mg) foi adicionado em uma porção e a mistura foi aquecida para refluxo sob N₂ durante 2 horas. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, fornecendo 228 bruto que foi redissolvido em DME (29 mL) e mantido sob nitrogênio. 4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de terc-butila 226 (380 mg, 0,87 mmol), CsF (2,64 mmols, 401 mg), NaHCO₃ (2,64 mmols, 222 mg), e água (1 mL) foram adicionados a uma alíquota da solução de DME de 228 (4 mL, 1,22 mmol) e a mistura refluxada durante a noite sob nitrogênio. O bruto foi diluído com EtOAc e extraído com HCl a 1N. A fase aquosa foi extraída com DCM, basificada para pH ~11 pela adição de solução de NaOH a 1N, extraída com EtOAc. O extrato foi seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida fornecendo 229 bruto (105 mg, 26% de rendimento) que foi usado na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): 456,1 (100%).

Etapa 4: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (230)

[00711] TFA (1 mL) foi adicionado a 3-flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilcarbamato de terc-butila (229) (105 mg, 0,23 mmol) e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo co-distilado com MeCN, redissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa (gradiente 40% a 95 % de MeOH em água, 45 minutos) fornecendo 230 (50 mg, 0,1 mmol, 48% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): (M+1) 356,1 (100%).

Etapa 5: N¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (224)

[00712] Uma solução de 3-flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (230) (50 mg, 0,110 mmol), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico 27 (34 mg, 0,165 mmol) (Esquema 8), EDC (25 mg, 0,165 mmol) e HOBt (22 mg, 0,165 mmol) em DMF (1,1 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Mais 27 (34 mg, 0,165 mmol) e EDC (25 mg, 0,165 mmol) foram adicionados e a mistura agitada durante mais 6 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, extraída com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa (gradiente 40% a 95 % de MeOH em água, 45 minutos) seguido por cromatografia instantânea (MeOH/CHCl₃/NH₄Cl 1:9:0,1) fornecendo o composto do título 224 (19 mg, 0,056 mmol, 51% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8Hz, J = 1,4Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3Hz, J = 13,1Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 0,8Hz, J = 5,5Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 5H). MS (m/z): 547,42 (100% de rendimento).

Esquema 62Exemplo 94

(Z)-N¹-(4-(2-(4-(Dimetilamino)but-1-enil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (231)

Etapa 1: 7-Clorotieno[3,2-b]piridina-2-carbaldeído (232)

[00713] A uma solução de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (2) (2 g, 11,83 mmols) em THF (40 mL) n-BuLi (hexano a 2,5Ms, 5,7 mL, 14,2 mmols) foi adicionado em gotas a -78°C e a mistura de reação agitada 1 hora. DMF (2,7 mL, 35,5 mmols) foi adicionada e agitação continuada mais 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, extraída com EtOAc, os orgânicos combinados secados sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter e filtrado fornecendo o composto do título 232 (2 g, 10,12 mmols, 86% de rendimento). MS (m/z): 197,9 (36%), (M + MeOH + 1) 230,0 (100%).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina-2-carbaldeído (233)

[00714] Uma mistura de aldeído 232 (500 mg, 2,53 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (595 mg, 3,79 mmols), K_2CO_3 (700 mg, 5,06 mmols) e Ph_2O (3,4 mL) foi agitada em um tubo selado durante 12 horas a

170°C. A mistura foi suspensa em uma mistura de água/EtOAc, sonicada alguns minutos e filtrada, o resíduo sólido foi lavado sucessivamente com água, EtOAc e éter, fornecendo 233 bruto (500 mg, 1,17 mmols, 46% de rendimento) que foi usado na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 319,0 (14%), (M + MeOH + 1) 351,0 (100%).

Etapa 3: 4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilbut-3-en-1-amina (234)

[00715] A uma solução de brometo de (2-(dimetilamino)etil)trifenilfosfônio (680 mg, 1,54 mmol) em THF (7,7 mL) foi adicionado n-BuLi (hexano a 2,5Ms, 0,65 mL, 1,62 mmol) em gotas a 0°C, a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. 7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina-2-carbaldeído 233 (500 mg, 1,17 mmol) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi despejada em água, extraída com EtOAc; a fase orgânica foi extraída com 3% de ácido cítrico, a fase aquosa combinada foi basificada para pH ~11 pela adição de NaOH a 1N. Ela foi então extraída com EtOAc, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o composto do título 234 (360 mg, 0,929 mmol, 78% de rendimento) como uma mistura bruta que foi usada na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 388,1 (100%).

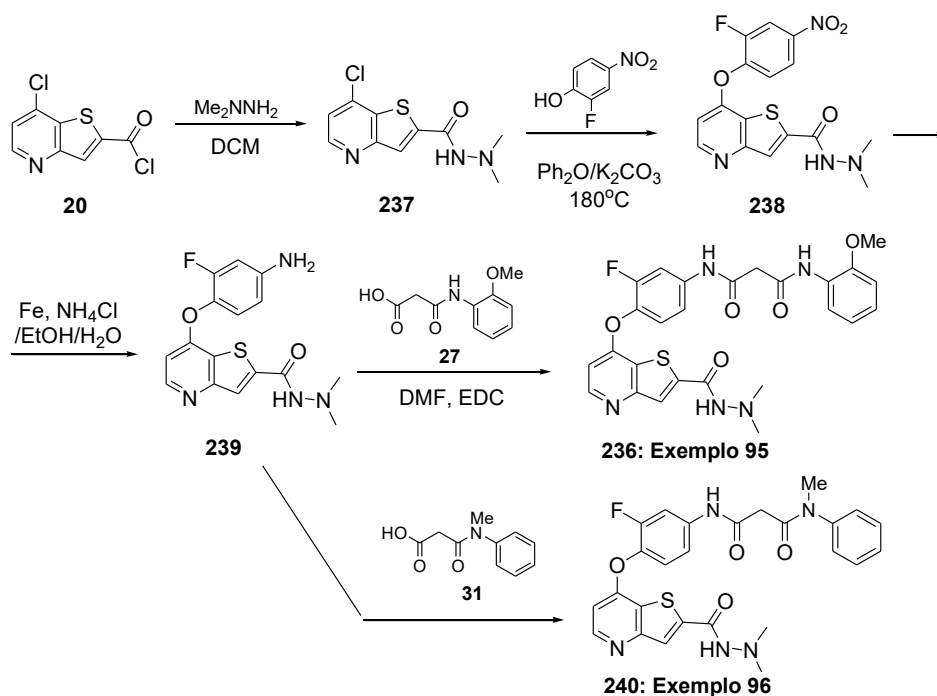
Etapa 4: (Z)-4-(2-(4-(Dimetilamino)but-1-enil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (235)

[00716] A uma mistura de 4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilbut-3-en-1-amina (234) (171 mg, 0,44 mmol) e NH₄Cl (20 mg, 0,37 mmol) em EtOH (4,4 mL)/água (2,2 mL) a 100°C, Fe (209 mg, 3,75 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura foi aquecida para refluxo com vigorosa agitação durante 40 minutos. A mistura foi filtrada através de celite®, o Celite® lavado com EtOH e as

soluções orgânicas combinadas concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa (gradiente 40% a 95 % de MeOH em água, 45 minutos) fornecendo o composto do título 235 como um sólido amarelo (122,8 mg, 0,3 mmol, 69% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 358,1 (100%).

Etapa 5: (Z)-N¹-(4-(2-(4-(Dimetilamino)but-1-enil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (231)

[00717] Uma solução de (Z)-4-(2-(4-(dimetilamino)but-1-enil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (235) (69,1 mg, 0,193 mmol), ácido 3-(metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico 31 (46 mg, 0,26 mmol) (Esquema 10), e EDC (45 mg, 0,24 mmol) em DMF (2,8 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Mais 31 (45 mg, 0,26 mmol) e EDC (45 mg, 0,24 mmol) foram adicionados e a mistura agitada mais 6 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em MeOH e purificado duas vezes por HPLC preparativa (gradiente 40% a 95 % de MeOH em água, 45 minutos) fornecendo o composto do título 231 (35 mg, 0,066 mmol, 34% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5Hz, 1H), 7,80 (d, J = 12,7Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 7H), 6,78 (d, J = 12,2Hz, 1H), 6,62 (d, J = 5,5Hz, 1H), 5,92 (tt, J = 7,2Hz, J = 4,5Hz, 11,7Hz, 1H), 3,21 (s, 5H), 2,59 (m, 2H), 2,42 (dd, 6,8Hz, 7,4Hz, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (m/z): (M+1) 533,1 (100 %).

Esquema 63**Exemplo 95**

N^1 -(4-(2-(2,2-Dimetil-hidrazinacarbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (236)

Etapas 1: 7-Cloro- N' , N' -dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (237)

[00718] A uma suspensão de cloreto de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carbonila 20 (1g, 4,33 mmols) (Esquema 6) em DCM (22 mL), 1,1-dimetilidrazina (0,33 mL, 4,33 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada durante 5 horas. Mais 1,1-dimetilidrazina (0,33 mL, 4,33 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O bruto foi diluído com EtOAc, extraído com HCl a 1N, a solução aquosa basificada para pH ~11 pela adição de NaOH a 1N, extraída com EtOAc, a fase orgânica secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo 237 (798 mg, 3,13 mmols, 72%) como uma mistura bruta que foi usada na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 255,9 (100%), 257,9 (39%).

Etapas 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)- N' , N' -dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (238)

[00719] Uma mistura de 7-cloro-*N',N'*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridina-2-carboidrazida (237) (798 mg, 3,13 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (740 mg, 4,70 mmols), K₂CO₃ (830 mg, 6,26 mmols) e Ph₂O (4,2 mL) foi agitada em um tubo selado durante 12 horas a 170°C. A mistura foi diluída com DCM, extraída com água, a fase orgânica secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc/hexanos 1:1) fornecendo 238 (772,5 mg, 2,05 mmols, 66% de rendimento) como uma espuma marrom. MS (m/z): (M+1) 377,0 (100%).

Etapa 3: 7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N',N'*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridina-2-carboidrazida (239)

[00720] A uma mistura de 7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-*N',N'*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridina-2-carboidrazida 238 (772 mg, 2,05 mmols) e NH₄Cl (93 mg, 1,74 mmol) em EtOH (20,5 mL)/água (10,3 mL) a 100°C, Fe (973 mg, 17,73 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura foi aquecida para refluxo com vigorosa agitação 40 minutos. A mistura foi filtrada através de celite®, o Celite® lavada com EtOH e as soluções orgânicas combinadas concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (MeOH/DCM 1:9) fornecendo 239 (605 mg, 1,75 mmol, 85%). MS (m/z): (M+1) 347,0 (100%).

Etapa 4: *N*¹-(4-(2-(2,2-Dimetil-hidrazinacarbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (236)

[00721] Uma solução de 7-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N',N'*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridina-2-carboidrazida 239 (200 mg, 0,578 mmol), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico 27 (195 mg, 0,693 mmol), e EDC (230 mg, 0,693 mmol) em DMF (8,3 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Mais 27 (195 mg, 0,693 mmol) e EDC (230 mg, 0,693 mmol) foram adicionados e a mistura agitada mais 6 horas. O bruto foi diluído com EtOAc, extraído com

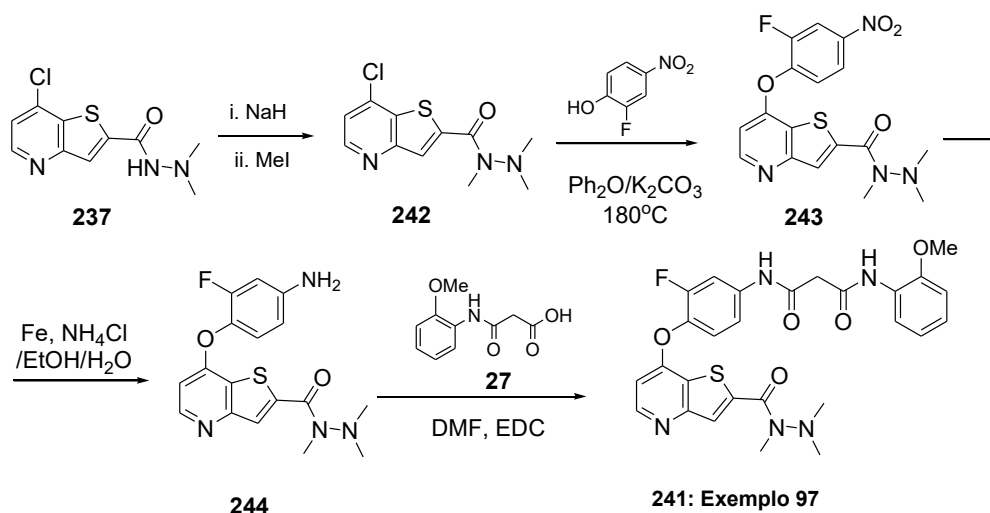
água, com Na₂SO₄ anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em MeOH e purificado duas vezes por cromatografia instantânea (DCM/MeOH 9:1) fornecendo 236 (207 mg, 0,385 mmol, 67% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,60 (s, 1H), 9,94 (s, 0,5H), 9,63 (s, 1H), 9,49 (s, 0,5H), 8,57 (dd, J = 5,5Hz, J = 7,2Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,07 (d, J = 7,4Hz, 1H), 7,88 (d, J = 12,9Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 538,0 (100 %).

Exemplo 96

N¹-(4-(2-(2,2-Dimetil-hidrazinacarbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (240)

[00722] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 236 (Exemplo 95, Esquema 63) porém substituindo o ácido 27 com ácido 3-(metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (31), o composto do título 240 foi obtido em 44% de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,36 (s, 1H), 10,08 (br, 0,3H), 9,52 (s, 0,7H), 8,58 (dd, J = 5,5Hz, J = 8,4Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 7H), 6,75 (d, J = 5,5Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,64 (s, 3H) 2,59 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 522,1 (100 %).

Esquema 64



Exemplo 97

N¹-(3-Flúor-4-(2-(1,2,2-trimetilidrazinacarbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (241)

Etapa 1: 7-Cloro-N,N',N'-trimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (242)

[00723] A uma solução de 7-cloro-N',N'-dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida 237 (Esquema 63) (357,9 mg, 1,4 mmol) em THF (14 mL)/DMF (9 mL), a 0°C, NaH (60% em óleo mineral, 112 mg, 2,8 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada durante 1 hora. MeI (0,118 mL, 2,8 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A suspensão foi despejada em água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi extraída com HCl a 0,1N, A fase aquosa basificada para pH ~ 11 pela adição de NaOH a 1N e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo 242 (111,2 mg, 0,41 mmol, 29%) como um sólido amarelo. MS (m/z): (M+1) 269,9 (100%), 271,0 (38%).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-N,N',N'-trimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (243)

[00724] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 238 (Etapa 2, Exemplo 95, Esquema 63) porém substituindo cloreto 237 com composto 242, o composto do título 243 foi obtido em 66% de rendimento. MS (m/z): (M+1) 391,1 (100%).

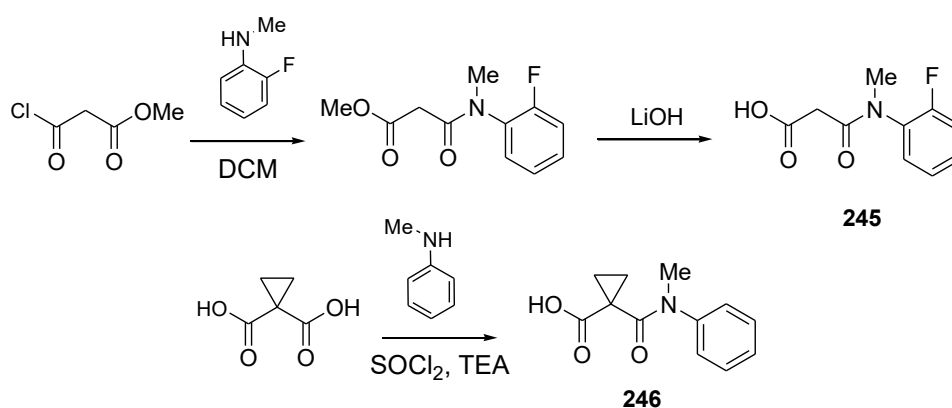
Etapa 3: 7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-N,N',N'-trimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (244)

[00725] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 239 (Etapa 3, Exemplo 95, Esquema 63) porém substituindo 238 com composto 243, o composto do título 244 foi obtido em 33% de rendimento. MS (m/z): (M+1) 361,1 (100%).

Etapa 4: N¹-(3-flúor-4-(2-(1,2,2-trimetilidrazinacarbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (241)

[00726] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 236 (Etapa 4, Exemplo 95, Esquema 63) porém substituindo a amina 239 com 7-(4-amino-2-fluorofenóxi)-N,N',N'-trimetilieno[3,2-b]piridina-2-carboidrazida (244), o composto do título 241 foi obtido em 43% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,79 (d, $J = 13,3\text{Hz}$, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,31 (m, 7H), 6,62 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 3,40 (s, 9H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 536,2 (100 %).

Esquema 65



Ácido 3-((2-fluorofenil)(metil)amino)-3-oxopropanoico (245)

[00727] A uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (1,75 mL, 15,99 mmols) em DCM seco (32 mL) foi adicionado 2-fluór-N-metilanilina (2 g, 15,99 mmols) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, evaporada, então redissolvida em EtOAc, lavada com NaHCO_3 diluído, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3-((2-fluorofenil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de metila como óleo amarelo que foi usado sem outra purificação (3,3 g, 16 mmols, 97%, bruto). A uma solução deste material (3,3 g, 16 mmols) em THF (16 mL) e água (16 mL) foi adicionado $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,35g, 31,5 mmols) e a mistura de reação foi agitada durante a noite, evaporada (para remover o THF) e em seguida extraída com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada para pH ~1 pela adição de HCl a 1N e extraída com EtOAc. A solução foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para

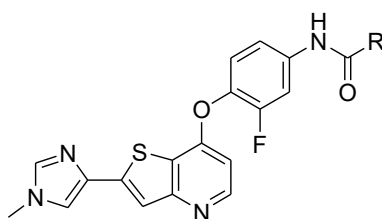
fornecer o composto do título 245 como um sólido marrom, que foi usado sem outra purificação (2,75 g, 13,03 mmols, 81% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 218,0 (88%), (2M+Li) 429,0 (100%).

Ácido 1-(metil(fenil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (246)

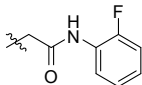
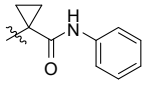
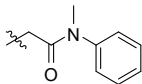
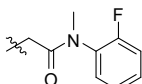
[00728] A uma solução de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (1,5 g, 11,53 mmols) em THF (24 mL), TEA (1,6 mL, 11,53 mmols) foi adicionado em gotas e sob agitação cloreto de tionila (0,83 mL, 11,53 mmols) e a mistura agitada 30 minutos em temperatura ambiente. Uma solução de N-metilanilina (1,3 mL, 11,53 mmols) em THF (14 mL) foi adicionada em gotas a 0 °C e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, extraída com NaOH a 2N, acidificada para pH ~2 pela adição de HCl a 2N e extraída com EtOAc, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo 246 (1,24 g, 5,66 mmols, 49%) como um sólido branco. MS (m/z): (M+1) 220,0 (100%).

Tabela 6

[00729] Compostos 247-252 (Exemplos 98-103) preparados partindo da amina 12 e ácidos 27, 29, 161, 31, 245 e 246, de acordo com o Esquema 3



comp osto	Ex.	R	Nome	Caracterização
247	98		N ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N ³ -(2-metoxifenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9Hz, J = 1,4Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 12,9Hz, J = 2,4Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,59 (d, J = 5,5Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 532,0 (100 %)

comp osto	Ex.	R	Nome	Caracterização
248	99		N ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N ³ -(2-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 12,9Hz, J = 2,3Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,9Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 5,3Hz, J = 0,6Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 520,1 (100 %)
249	100		N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-fenilciclopropa-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,7 (d, J = 15Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6Hz, J = 8,2Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,3Hz, 1H), 6,56 (d, J = 5,4Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 4H). MS (m/z): (M+1) 528,0 (100 %)
250	101		N ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N ³ -metil-N ³ -fenilmalona-mida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,79 (d, J = 13,1, 1H), 7,72 (d, J = 0,7Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 516,1 (100%)
251	102		N ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N ³ -(2-fluorofenil)-N ³ -metilmalona-mida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,31 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,77 (d, J = 14,4Hz, 1H), 7,75-7,30 (m, 7H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (d, 5,2Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,2 (m, 5H). MS (m/z): (M+1) 534,0 (100 %)

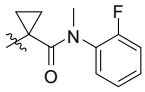
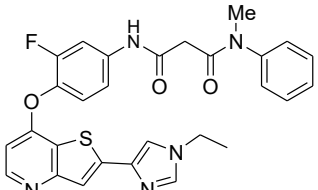
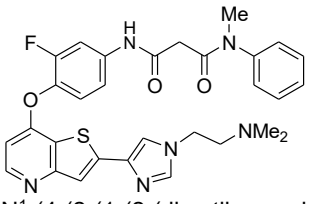
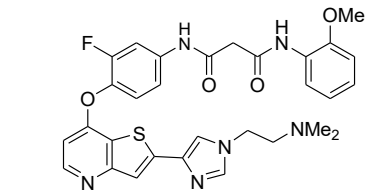
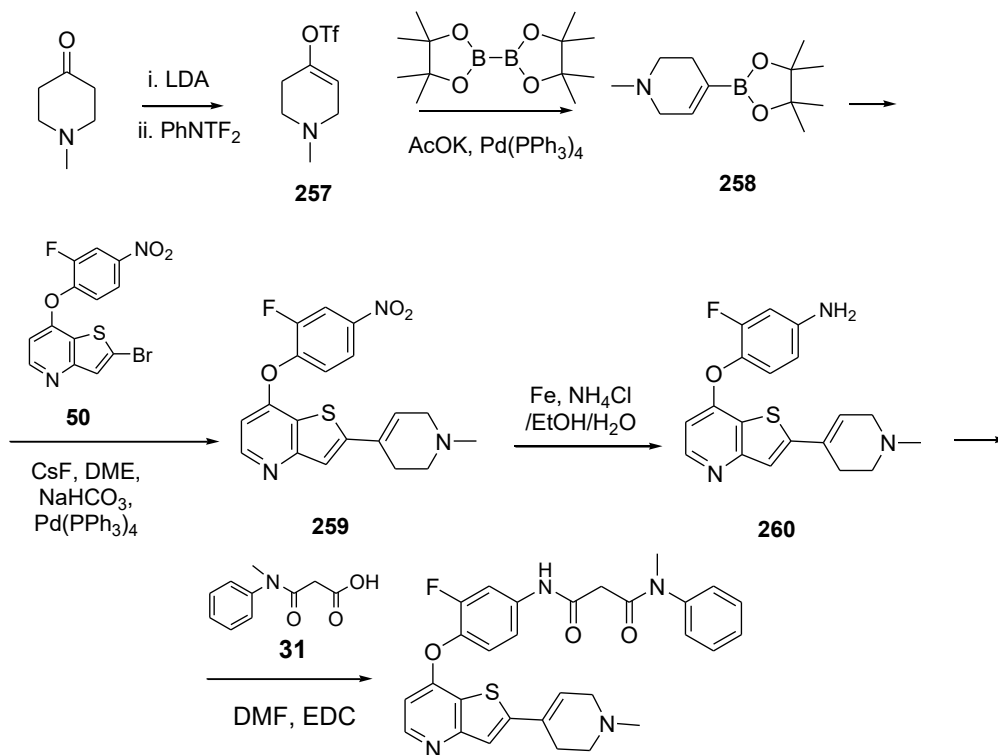
comp osto	Ex.	R	Nome	Caracterização
252	103		N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-metil-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,38-7,14 (m, 8H), 6,55 (d, J = 5,5Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (m, 1H). MS (m/z): (M+1) 542,0 (100 %)

Tabela 7

[00730] Compostos 253-255 (Exemplos 104-106) preparados partindo das aminas 15 e 197 (Esquema 54) e ácidos 31 e 27 de acordo com o Esquemas 4 e 54

Composto	Ex.	Estrutura	Caracterização
253	104	 N ¹ -(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N ³ -metil-N ³ -fenilmalonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J = 5,5Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,3Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,3Hz, 3H). MS (m/z): (M+1) 530,0 (100 %)
254	105	 N ¹ -(4-(2-(1-(2-(dimetila amino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N ³ -metil-N ³ -fenilmalonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,61 (t, J = 6,3Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). MS (m/z): (M+1) 573,2 (100 %)
255	106	 N ¹ -(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N ³ -(2-metoxifenil)malonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,4Hz, J = 9Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 12,9Hz, J = 2,3Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,1Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 5,5Hz, 0,6Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,61 (t, J = 6,3Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). MS (m/z): (M+1) 598,1 (100%)

Esquema 66

256: Exemplo 107.

Exemplo 107

N¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (256)

Etapa 1: 1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il trifluorometanossulfonato (257)

[00731] LDA (1,5 N em THF, 8,1 mL, 12,17 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-metilpiperidin-4-ona (1,4 mL, 12,17 mmols) em THF (16 mL) a -78°C, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A solução foi resfriada mais uma vez até -78°C e PhNTf₂ (5 g, 18,12 mmols) foi adicionado em uma porção, a solução aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, extraída com éter, a fase orgânica secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc/Hexanos 1:5) fornecendo 257 (2,38 g, 9,7 mmols, 80%) como óleo laranja. MS (m/z): (M+1) 245,9 (100% de rendimento).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)ieno[3,2-b]piridina (259)

[00732] A uma mistura de trifluorometanossulfonato de 1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila 257 (450 mg, 1,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (477 mg, 2,02 mmols) e K_2CO_3 (541 mg, 5,52 mmols) em DME (3,7 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (106 mg, 0,092 mmol) foi adicionado em uma porção e o sistema foi aquecido até o refluxo durante 2 horas sob N_2 . A mistura de reação foi resfriada e filtrada. Ao filtrado contendo o intermediário 258 foram adicionados brometo 50 (435 mg, 1,84 mmol), CsF (838 mg, 5,52 mmols), $NaHCO_3$ (463 mg, 5,52 mmols) e água (0,8 mL), e a mistura foi aquecida até o refluxo durante mais 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM; A fase orgânica foi extraída com HCl a 1N, A fase aquosa basificada para pH ~11 pela adição de NaOH a 2N aquoso, extraída com DCM, secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo 259 (279 mg, 0,72 mmol, 39% de rendimento) como um sólido marrom. MS (m/z): (M+1) 385,9 (100%).

Etapa 3: 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)ieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (260)

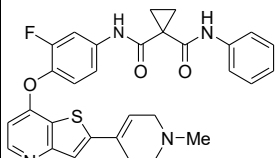
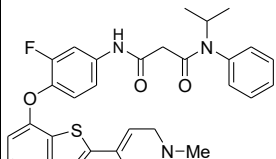
[00733] A uma mistura de 4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)ieno[3,2-b]piridina-2-il)-1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina 259 (279 mg, 0,72 mmol) e NH_4Cl (33 mg, 0,612 mmol) em EtOH (7,2 mL)/água (3,6 mL) a 100°C, Fe (342 mg, 6,2 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura aquecida até o refluxo com vigorosa agitação durante 40 minutos. A mistura foi filtrada através de celite®, o Celite® lavado com EtOH e as soluções orgânicas combinadas concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH e purificado por cromatografia instantânea (DCM/MeOH 5:1) fornecendo 260 (171,3 mg, 0,48 mmol, 67% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): (M+1) 356,0 (100%).

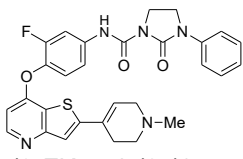
Etapa 4: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (256)

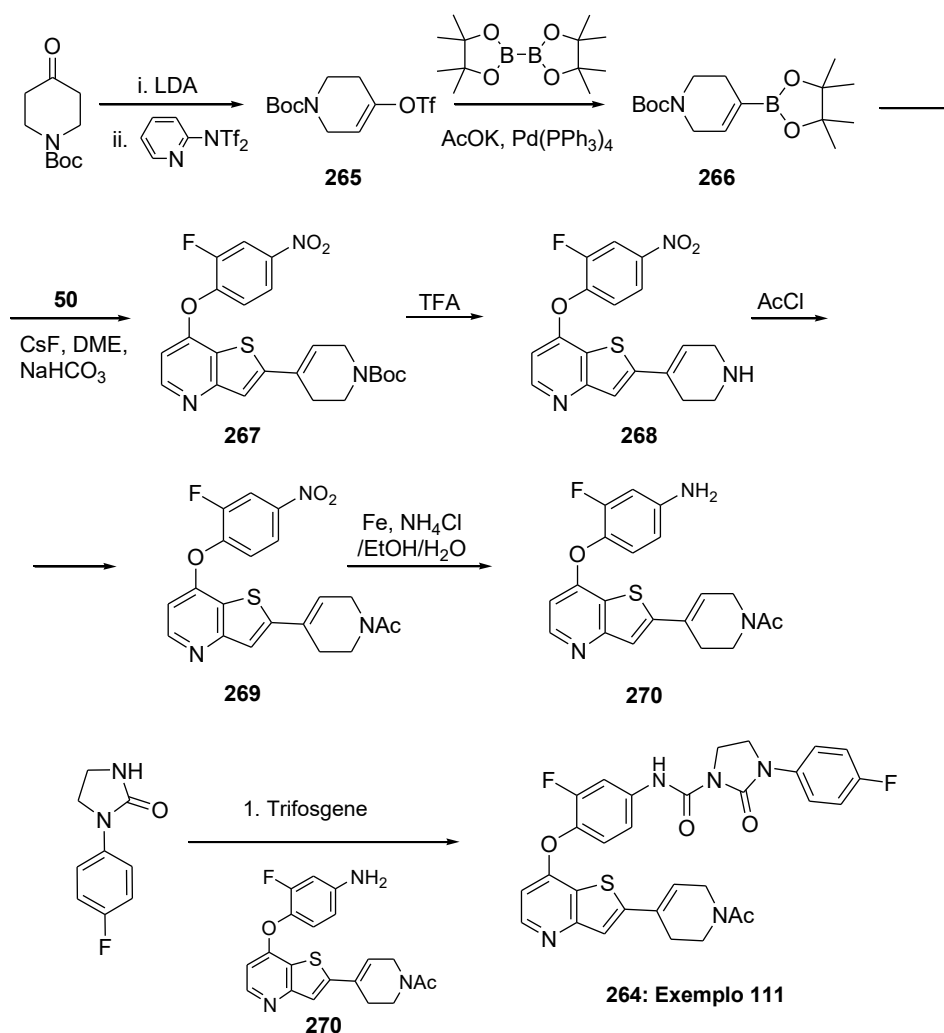
[00734] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 5c (Esquema 3) porém substituindo o ácido 1 com o ácido 31 e amina 12 com amina 260; o composto do título 256 foi obtido em 44% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,31 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,48\text{Hz}$, 1H), 7,79 (d, $12,72\text{Hz}$, 1H), 7,5-7,3 (m, 8H), 6,59 (d, $J = 5,48\text{Hz}$, 1H), 6,38 (t, $J = 3,52\text{Hz}$, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 531,0 (100 %).

Tabela 8

[00735] Compostos 261-263 (Exemplos 108-110) preparados partindo da amina 260 (Esquema 66) e ácidos 161, 203 e 212 de acordo com o Esquemas 45, 57 e 59

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
261	108	 N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,74 (dd, 1H, $J_1 = 2,2\text{Hz}$, $J_2 = 13,1\text{Hz}$), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,35 (s, br, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). MS(m/z): 543,0 (M+H)
262	109	 N^1-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N^3-isopropil-N^3-fenilmalonamida	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,74 (dd, 1H, $J_1 = 2,2\text{Hz}$, $J_2 = 13,1\text{Hz}$), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,35 (s, br, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) MS (m/z): 559,1 (M+H).

Composto	Exemplo	Estrutura	Caracterização
263	110	 N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,5Hz), 7,84 (dd, 1H, J ₁ = 2,2Hz, J ₂ = 13,3Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 17,17 (t, 1H, J = 7,2Hz), 6,60 (d, 1H, J = 5,3Hz), 6,37 (t, 1H, J = 3,8Hz), 3,95 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,59 (s, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (m/z): 544,1 (M+H)

Esquema 67**Exemplo 111**

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (264)

Etapa 1: 4-(Trifluorometilsulfonilóxi)-5,6-di-hidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butila (265)

[00736] LDA (1,5 N em THF, 7,2 mL, 10,68 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,94 mL, 9,74 mmols) em THF (13 mL) a -78°C , a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A solução foi resfriada para -78°C e 1,1,1-trifluór-N-(piridin-2-il)-N-(trifluorometilssulfonil) metanossulfonamida (4,0 g, 11,2 mmols) foi adicionado em uma porção, a solução foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com HCl a 1N, água, salmoura e concentrada sob pressão reduzida para um volume mínimo, e filtrada. O filtrado foi coletado, novamente concentrado e o resíduo foi destilado sob pressão reduzida fornecendo 265 (2,80 g, 8,17 mmols, 86% de rendimento) como líquido marrom. MS (m/z): (M – Boc +1) 232,1 (26%).

Etapa 2: 4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butila (267)

[00737] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 259 (Esquema 66) porém substituindo composto 257 com 4-(trifluorometilsulfonilóxi)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butila (265); o composto do título 267 foi obtido em 56% de rendimento. MS (m/z): (M+1) 472,5 (25%).

Etapa 3: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridina (268)

[00738] A uma solução de 4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butila 267 (1 g, 2,13 mmols) em DCM (4,3 mL), TFA (4,3 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi suspenso em bicarbonato de sódio aquoso, a mistura extraída com DCM, EtOAc e DCM; as fases orgânicas combinadas foram filtradas e os sólidos recuperados secos. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4

anidro, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi combinado com o sólido material obtido anteriormente para fornecer 268 (806 mg, 2,12 mmols, 100% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): (M+1) 372,1 (100%).

Etapa 4: 1-(4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)etanona (269)

[00739] A uma suspensão de 4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina 268 (400 mg, 1,08 mmol) e DIPEA (0,207 mL, 1,19 mmol) em DCM foi adicionado cloreto de acetila (0,15 mL, 2,16 mmols) em temperatura ambiente e a mistura (que se tornou homogênea logo depois) foi agitada durante 1 hora. A mistura bruta foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia instantânea (5% de MeOH a 10% de MeOH em DCM) fornecendo 269 (358,2 mg, 0,87 mmol, 80% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): (M+1) 414,4 (100%).

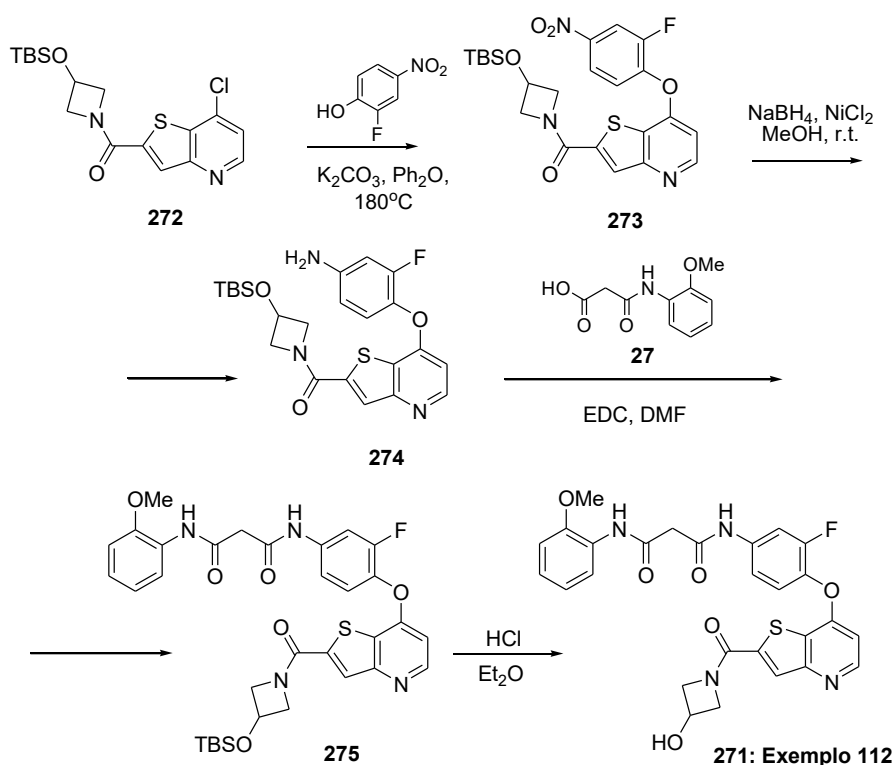
Etapa 5: 1-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)etanona (270)

[00740] A uma mistura de 1-(4-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)etanona (269) (358,2 mg, 0,87 mmol) e NH₄Cl (39,4 mg, 0,74 mmol) em EtOH (8,7 mL)/água (4,3 mL) a 100°C foi adicionado Fe (411,3 mg, 7,36 mmols) em uma porção e a mistura aquecida até o refluxo com vigorosa agitação durante 40 minutos. A mistura foi filtrada através de celite®, o Celite® lavado com EtOH e as soluções orgânicas combinadas concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM, extraído com água, secado sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida fornecendo 270 (256,5 mg, 0,67 mmol, 77% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): (M+1) 384,2 (100%).

Etapa 6: N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-

carboxamida (264)

[00741] Trifosgene (209,2, 0,47 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(4-fluorofenil)imidazolidin-2-ona (209,2 mg, 0,71 mmol) em THF (4,7 mL) e a mistura foi aquecida até o refluxo durante 6 horas. 1-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-5,6-di-hidropiridin-1 (2H)-il)etanona 270 (120,0 mg, 0,31 mmol) e DIPEA (0,1 mL, 0,5 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para uma coluna de cromatografia instantânea de sílica-gel e eluída com 3% de MeOH em DCM fornecendo 264 (97,6 mg, 0,16 mmol, 52% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,47 (d, 5,5Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$, 13,1Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,21 (br, 1H), 4,15 (br, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,70 (br, 1H), 2,59 (br, 1H), 2,09 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H). MS (m/z): (M+1) 590,2 (100 %).

Esquema 68Exemplo 112

N¹-(3-Flúor-4-(2-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (271)

Etapa 1: (3-(terc-Butildimetilsililóxi)azetidin-1-il)(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno [3,2-b]piridin-2-il)metanona (273)

[00742] Uma mistura de (3-(terc-butildimetilsililóxi)azetidin-1-il)(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona 272 (749,7 mg, 1,96 mmol) (WO 2006/010264), 2-flúor-4-nitrofenol (461 mg, 2,94 mmols), K₂CO₃ (518 mg, 3,92 mmols) e Ph₂O (2,6 mL) foi agitada em um tubo selado durante 1,5 hora a 170°C. A mistura foi diluída com DCM, extraída com água, a fase orgânica secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluída sucessivamente com: EtOAc/hexanos 1:1, EtOAc, EtOAc/MeOH 4:1) fornecendo 273 (336 mg, 0,67 mmol, 34% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 504,1 (100%).

Etapa 2: (7-(4-amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(terc-butildimetilsililóxi)azetidin-1-il)metanona (274)

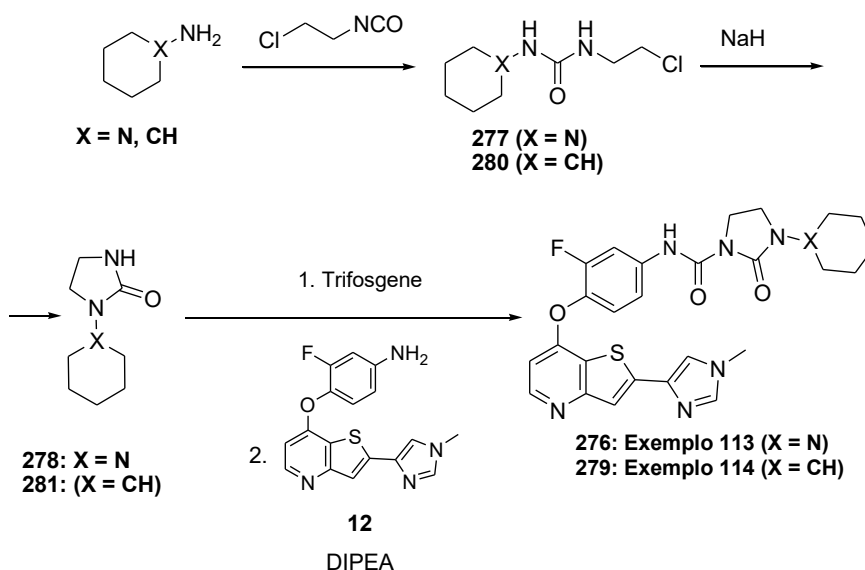
[00743] A uma solução de (3-(terc-butildimetilsililóxi)azetidin-1-il)(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona 273 (336 mg, 0,67 mmol) e NiCl₂·6H₂O (318 g, 1,34 mmol) em MeOH/THF (4,7 mL/4,7 mL) foi adicionado NaBH₄ (101 g, 2,68 mmols) a 0°C e a mistura agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de EDTA·4Na (1,1g/100 mL) e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi filtrada e extraída novamente com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc puro) fornecendo 274 como espuma cremosa (145,2 mg, 46% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 474,1 (100%).

Etapa 3: N¹-(4-(2-(3-(terc-Butildimetilsililóxi)azetidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (275)

[00744] Uma mistura de (7-(4-amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(terc-butildimetilsililóxi)azetidin-1-il)metanona 274 (145,2 mg, 0,31 mmol), 27 (77 mg, 0,367 mmol), e EDC (70,3 mg, 0,367 mmol) em DMF (4,4 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura bruta foi diluída com EtOAc, extraída com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo 275 bruto (178,4 mg, 0,269 mmol, 87% de rendimento) que foi usado na próxima Etapa sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 665,1 (100%).

Etapa 4: N¹-(3-Flúor-4-(2-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida x HCl (271)

[00745] A uma suspensão de N¹-(4-(2-(3-(terc-butildimetilsililóxi)azetidina-1-carbonil)tieno [3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil) malonamida 275 (179 mg, 0,268 mmol) em MeOH (18 mL), HCl (1N em dioxano, 0,54 mL, 0,54 mmol) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, MeOH foi adicionado ao resíduo e concentrado, o resíduo foi suspenso em água e liofilizado fornecendo 271 (104,6 mg, 0,18 mmol, 67% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,9Hz, J = 9Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 12,9Hz, J = 2,4Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6Hz, J = 8,8Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 5,5Hz, J = 1HZ, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 4H), 3,67 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 551,0 (100%).

Esquema 69Exemplo 113

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)imidazolidina-1-carboxamida (276)

Etapa 1: 1-(Piperidin-1-il)imidazolidin-2-ona (278)

[00746] A uma solução de piperidin-1-amina (5 mL, 46,32 mmols) em THF (46 mL) 1-cloro-2-isocianatoetano (4,35 mL, 50,95 mmols) foi adicionado em gotas a 0°C; após a adição ser completada, a mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. A reação foi extinguida com água, a mistura foi extraída com DCM e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o cloreto 277 (não isolado). Este material foi dissolvido em THF (93 mL), NaH (60% em óleo mineral, 3,7 g, 93 mmols) foi adicionado a 0°C e a mistura agitada durante a noite. A solução extinguida com água, extraída com DCM, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com hexanos e filtrado fornecendo 278 (7,2 g, 43 mmols, 92% de rendimento) como um sólido branco. MS (m/z): (M+1) 191,9 (100%).

Etapa 2: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)imidazolidina-1-carboxamida (276)

[00747] Trifosgene (107 mg, 0,36 mmol) foi adicionado a uma

solução de 1-(piperidin-1-il)imidazolidin-2-ona (278) (120 mg, 0,71 mmol) em THF (7,1 mL) e a mistura foi refluxada 6 horas. A solução foi resfriada. 3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)anilina (12) (150,0 mg, 0,44 mmol) e DIPEA (0,186 mL, 1,07 mmol) foram adicionados e a mistura agitada 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, a solução transferida para uma coluna de cromatografia instantânea e eluída com 2% a 5% de MeOH em DCM fornecendo o composto do título 276 (176,4 mg, 0,33 mmol, 75% de rendimento) como um sólido cremoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,4 (d, *J* = 5,4Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2Hz, *J* = 12,9Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,58 (d, 5,4Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 7,7Hz, *J* = 8,2Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (dd, *J* = 8,2Hz, *J* = 7,7Hz, 2H), 2,9-2,87 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,35 (m, 2H). MS (*m/z*): (*M*+1) 536,2 (100 %)

Exemplo 114

3-Cicloexil-*N*-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (279)

Etapas 1: 1-(Piperidin-1-il)imidazolidin-2-ona (281)

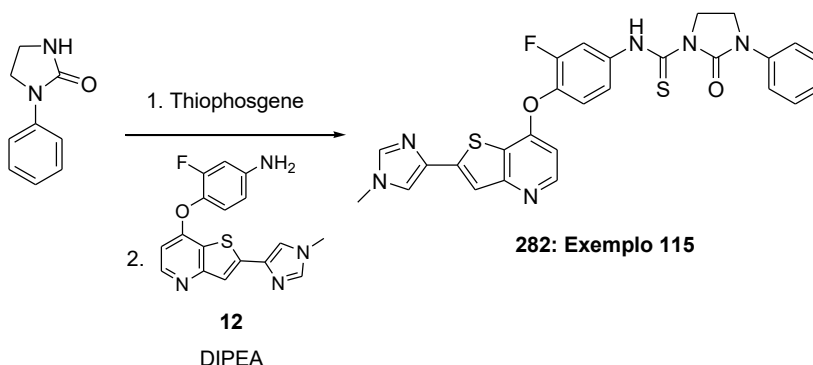
[00748] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 278 (Esquema 69) porém substituindo piperidin-1-amina com ciclohexilamina, o composto do título 281 foi obtido em 23% de rendimento (via o intermediário 280). MS (*m/z*): (*M*+1) 169,2 (56%), (2*M*+23) 359,3 (100%).

Etapas 2: 3-Cicloexil-*N*-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (279)

[00749] Seguindo o procedimento descrito acima para o composto 276 (Exemplo 113) porém substituindo 1-(piperidin-1-il)imidazolidin-2-ona (278) por 1-ciclo-hexilimidazolidin-2-ona (281), o composto do título 279 foi obtido em 68 % de rendimento. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 10,69 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 5,5Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5Hz, J = 13Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,9Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,5Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,5Hz, 1H), 3,8 (dd, J = 7,6Hz, J = 8,0Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 7,2Hz, J = 8,0Hz, 2H), 1,79-1,60 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,7 (m, 1H). MS (m/z): ($M+1$) 535,2.

Esquema 70



Exemplo 115

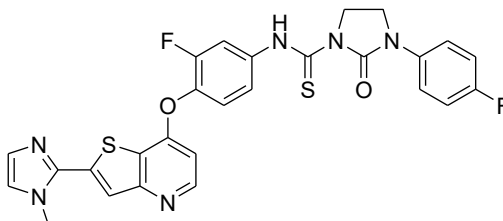
N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carbotioamida (282)

[00750] Tiofosgene (0,052 mL, 0,68 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-fenilimidazolidin-2-ona (100 mg, 0,62 mmol) em THF (6,2 mL) e a mistura foi aquecida a 50 °C durante a noite. A amina 12 (150,0 mg, 0,44 mmol) e DIPEA (0,115 mL, 0,66 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM, a solução foi extraída com 3% de solução de ácido cítrico, secada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (MeOH/DCM) 1:9 fornecendo 282 (143 mg, 0,269 mmol, 61% de rendimento) como um sólido marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,37 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,4Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2Hz, J = 11,3Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,2Hz, J = 7,4Hz, 1H), 6,61 (d, 5,4Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 7,9Hz, J = 6,5Hz, 2H) 3,98 (dd, J =

7,9Hz, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H), 3,72 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 545,1 (100 %).

Exemplo 116

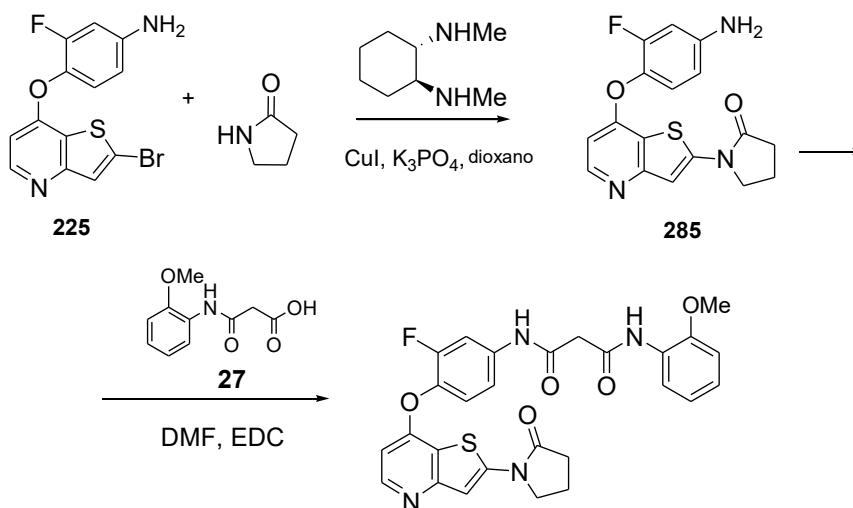
N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida (283)



283: Exemplo 116

[00751] O composto do título 283 foi obtido similarmente ao composto 282 (Exemplo 115) de acordo com o Esquema 69, partindo de 1-(4-fluorofenil)imidazolidin-2-ona e amina 9 (Esquema 2). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,34 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,48\text{ Hz}$, 1H), 8,05 (d, $J = 13,1\text{ Hz}$, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 8,80\text{ Hz}$, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 5,28\text{ Hz}$, 1H), 4,23 (t, $J = 7,43\text{ Hz}$, 2H), 3,98 (m, 5H). MS (m/z): 563,2 (M+H).

Esquema 71



284: Exemplo 117

Exemplo 117

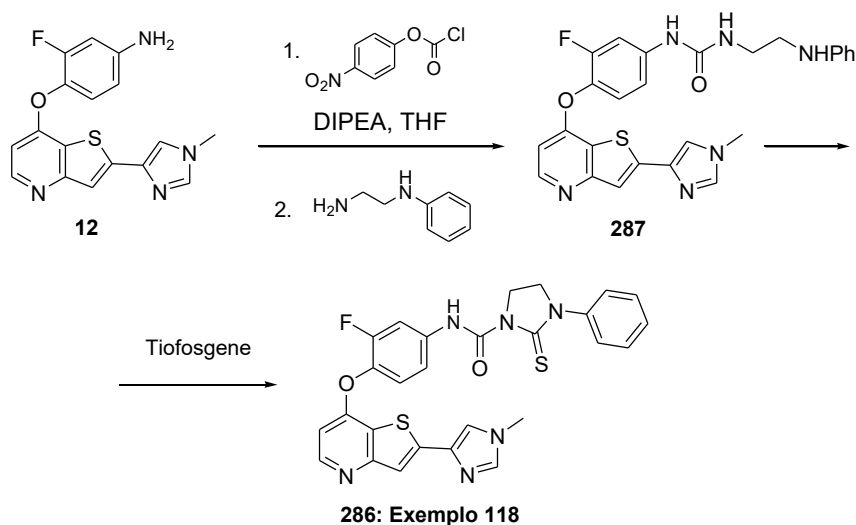
N¹-(3-Flúor-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (284)

Etapa 1: 1-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (285)

[00752] Uma mistura da amina 225 (200 mg, 0,59 mmol) (Esquema 61), trans-N¹, N²-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (17 mg, 0,118 mmol), pirrolidin-2-ona (0,054 mL, 0,71 mmol), CuI (22 mg, 0,118 mmol) e K₃PO₄ (250 mg, 1,18 mmol) em dioxano (0,6 mL) foi agitada sob nitrogênio a 70°C durante a noite. A mistura bruta foi purificada por cromatografia instantânea (MeOH/DCM 1:19) fornecendo o composto do título 285 (83,7 mg, 0,243 mmol, 41% de rendimento) como um sólido laranja. MS (m/z): (M+1) 344,0 (100%).

Etapa 2: N¹-(3-Flúor-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (284)

[00753] Uma solução da amino lactama 285 (80,7 mg, 0,243 mmol), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico 27 (76,1 mg, 0,365 mmol), EDC (70 mg, 0,365 mmol) e HOBt (56 mg, 0,365 mmol) em DMF (2,4 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Mais 27 (76,1 mg, 0,365 mmol) e EDC (70 mg, 0,365 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada mais 6 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, extraída com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de MeCN fornecendo o composto do título 284 (24 mg, 0,044 mmol, 18% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,5Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 10Hz, J = 1,5Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 13,1Hz, J = 2,3Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 7,0Hz, J = 7,4Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,69 (dd, J = 7,8Hz, J = 8,2Hz, 2H), 2,24 (m, 2H). MS (m/z): (M+1) 535,1 (100 %).

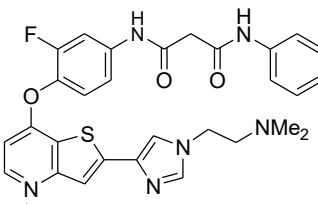
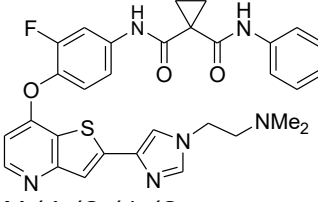
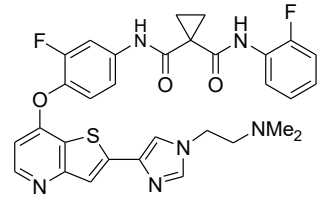
Esquema 72Exemplo 118*N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-fenil-2-tioxoimidazolidina-1-carboxamida (286)

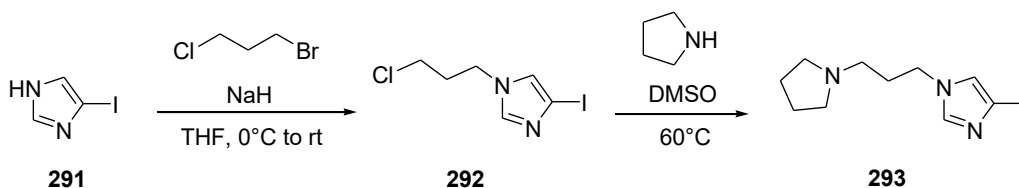
[00754] A uma mistura de 12 (150 mg, 0,44 mmol) e DIPEA (0,084 mL, 0,48 mmol) em THF (4,5 mL), carbamato de 4-nitrofenila (97 mg, 0,48 mmol) foi adicionado e a mistura agitada 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida *N*¹-feniletano-1,2-diamina (0,086 mL, 0,66 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante mais 1 hora, para formar o intermediário 287 (não isolado). Tiofosgene (0,05 mL, 0,66 mmol) e DIPEA (0,232 mL, 1,38 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Mais tiofosgene (0,05 mL, 0,66 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até o refluxo durante mais 3 horas. A mistura foi diluída com DCM, extraída com água, secada sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (5% de MeOH em DCM) seguido por trituração do sólido resultante com MeOH fornecendo o composto do título 286 (61 mg, 0,11 mmol, 25%) como um sólido cremoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,56 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,2Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,5Hz, *J* = 12,7Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 0,8Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 5H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,31 (dd, *J* =

5,5Hz, J = 0,8Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,73 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 545,2 (100 %).

Tabela 9

[00755] Compostos 288-290 (Exemplos 119-121) preparados partindo da amina 197 (Esquema 54) e ácidos 1, 161 e 177

compo sto	Ex	Estrutura	Caracterização
288	119	 <i>N</i>¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-fenilmalonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H).
289	120	 <i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94-7,87 (d, 2H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,48 (s, 4H).
290	121	 <i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,37 (bs, 1H), 10,30 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,63-1,52 (m, 4H).

Esquema 734-Iodo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol (293)Etapa 1. 1-(3-Cloropropil)-4-iodo-1H-imidazol (292)

[00756] A uma solução agitada de 4-iodo-1H-imidazol (291, 2 g, 10,3 mmols) [a) Y. He e outro., *Tet. Lett.* 45, 2004, 5529-5532. b) Panosyan, F.B., Still, I.W.J., *Can. J. Chem.* 79, 2001, 1110-1114] em tetra-hidrofurano seco (40 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo, 0,91 g, 22,7 mmols). A mistura foi agitada durante 20 minutos a 0°C, 1-bromo-3-cloropropano (1,2 mL, 12,4 mmols) foi adicionado e agitação foi continuada durante 24 horas em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a solução aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente acetato de etila-diclorometano, 4:96) para fornecer 292 (1,35 g, 5,0 mmols, 49% de rendimento) como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H). MS (m/z): 271,0 (M+H, 100%), 273,0 (M+H, 32%).

Etapa 2: 4-Iodo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol (293)

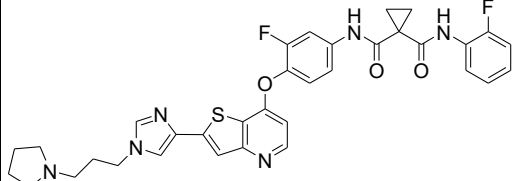
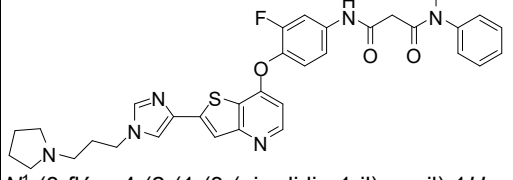
[00757] Uma solução do cloreto 292 (1,2 g, 4,44 mmols) e pirrolidina (1,1 mL, 13,3 mmols) em DMSO seco (2 mL) foi aquecida a 60°C sob nitrogênio durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, diluída com água e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente metanol-diclorometano, 5:95 a 20:80) para fornecer 293 (1,06 g, 3,47 mmols, 78% de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,62 (m, 4H). MS (m/z): 305,9 ($M+H$).

[00758] Imidazol 293 foi usado para a síntese de compostos 294-299 (Exemplos 122-127), Tabela 10.

Tabela 10

[00759] Compostos 294-299 (Exemplos 122-127) preparados de acordo com os Esquemas 46, 58 e 59

Comp.	Ex.	Estrutura	Caracterização
294	122	 <i>N</i>-(3-fluór-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,37 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,37 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 4,0 Hz, 4H), 1,63-1,54 (m, 4H). MS (m/z): 643,0 ($M+H$).
295	123	 <i>N</i>¹-(3-fluór-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,29 (m, 6H), 6,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,74 (q, J = 3,2 Hz, 4H).

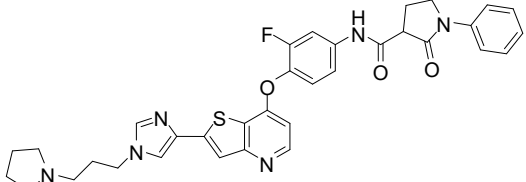
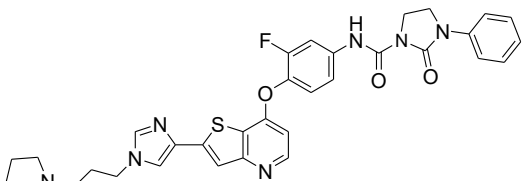
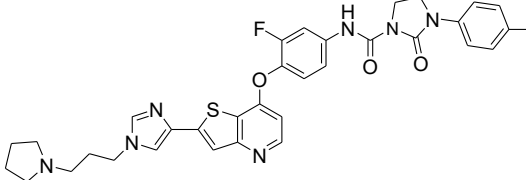
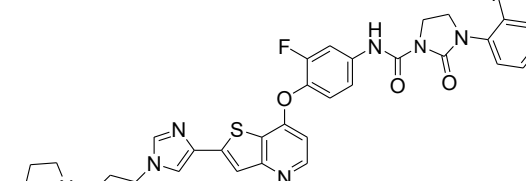
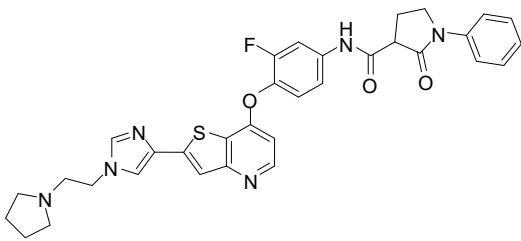
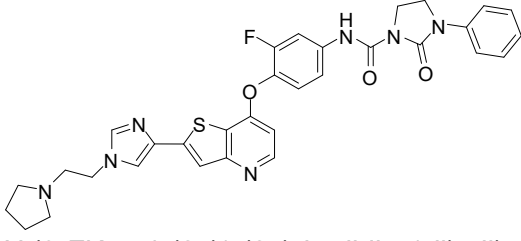
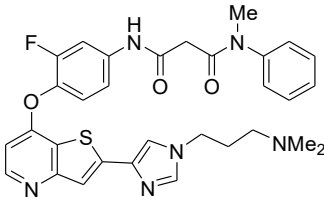
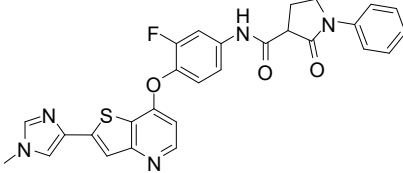
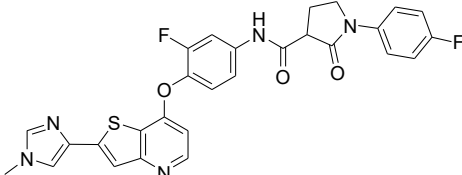
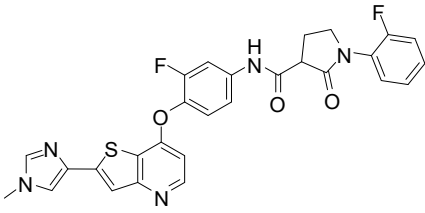
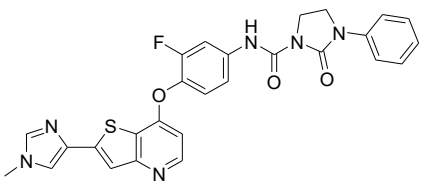
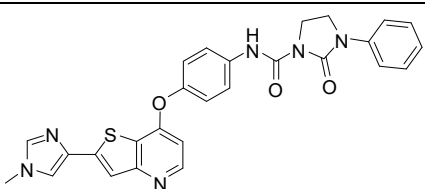
Comp.	Ex.	Estrutura	Caracterização
296	124	 N-(3-Fluor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,0-3,89 (m, 2H), 3,79 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,54-2,35 (m, 8H), 1,94 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70 (q, J = 3,2 Hz, 4H). MS (m/z): 625,1 (M+H).
297	125	 N-(3-Fluor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0 e 13,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,40 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,04-3,90 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 4H).
298	126	 N-(3-Fluor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0 e 13,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01-3,90 (m, 4H), 2,90-2,50 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 4H).
299	127	 N-(3-Fluor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 e 13,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03-3,90 (m, 4H), 2,72-2,40 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 4H).

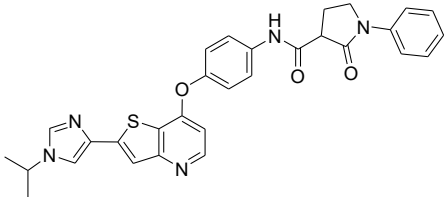
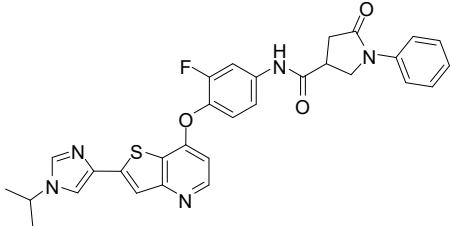
Tabela 11

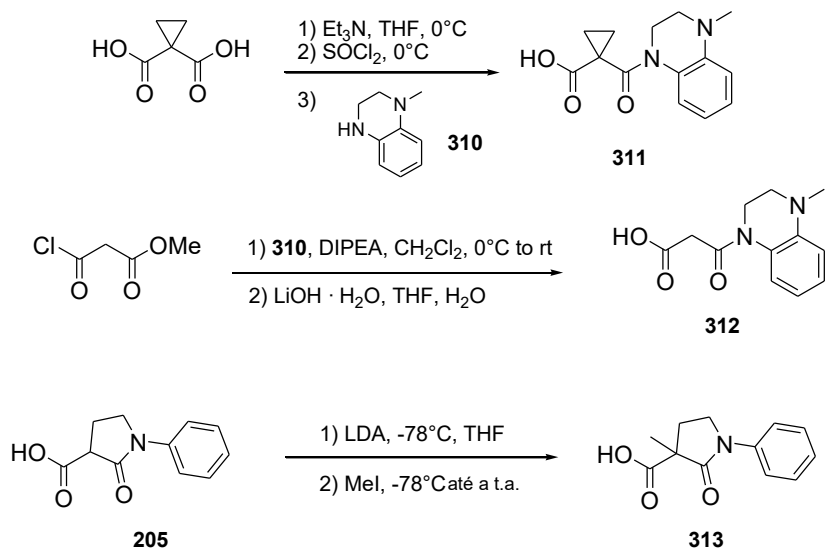
[00760] Compostos 300-309 (Exemplos 128-137) preparados de acordo com os Esquemas 46, 58 e 59

Comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
300	128	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,71 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,79 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,56-2,33 (m, 6H), 1,73-1,65 (m, 4H).
301	129	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,6 Hz, 2H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,02-3,91 (m, 4H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,55-2,44 (m, 4H, impedido sob DMSO), 1,73-1,63 (m, 4H). MS (<i>m/z</i>): 612,1 (<i>M</i> + <i>H</i>).

Comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
302	130	 N¹-(4-(2-(1-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ DMSO) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (br, J = 1Hz, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,77 (d, J = 1Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 8H), 6,57 (d, J = 5,4Hz, 1H), 4,05 (t, J = 7Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26 (dd, J = 7Hz, J = 6,9Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,92 (m, 2H). MS (m/z): (M+1) 587,2 (100 %)
303	131	 N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,0-3,88 (m, 2H), 3,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,55-2,34 (m, 2H).
304	132	 N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,52-2,34 (m, 2H).

Comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
305	133	 <i>N</i>-(3-Fluór-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,42-7,24 (m, 3H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,75 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,61-2,38 (m, 2H). MS (<i>m/z</i>): 546,0 (M+H).
306	134	 <i>N</i>-(3-Fluór-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,73 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 529,0 (M+H).
307	135	 <i>N</i>-(4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 5H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 4H), 3,72 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 511,2 (M+H).

Comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
308	136	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,12 (td, <i>J</i> = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 2,55-2,30 (m, 2H), 1,46 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H). MS (<i>m/z</i>): 556,0 (<i>M</i> + <i>H</i>).
309	137	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,52-7,36 (m, 4H), 7,15 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 16,8, 9,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 16,8, 6,8 Hz, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS (<i>m/z</i>): 556,0 (<i>M</i> + <i>H</i>).

Esquema 74

Ácido 1-(4-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinoxalina-1-carbonil) ciclopropanocarboxílico (311)

[00761] A uma solução de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (1 g, 7,69 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado trietilamina (1,07 mL, 7,69 mmols) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Cloreto de tionila (0,56 mL, 7,69 mmols) foi adicionado, agitação foi continuada a 0°C durante 30 minutos, 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinoxalina (310) (1,2 g, 8,46 mmols) [Smith R.F. et al., *J. Org. Chem.*, 24, 1959, 205] foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora, acetato de etila foi adicionado e a mistura resultante foi extraída duas vezes com uma solução de NaOH a 1N. As camadas aquosas combinadas foram acidificadas para pH 4-5 pela adição de uma solução de HCl a 3N e extraídas 4 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Biotage (Si 12M, gradiente: MeOH em diclorometano 0% a 10%) para fornecer o composto do título 311 (638 mg, 32% de rendimento). MS (m/z): 259,0 (M-H).

Ácido 3-(4-metil-3,4-di-hidroquinoxalin-1 (2H)-il)-3-oxopropanoico (312)

[00762] A uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (1 g, 7,32 mmols) e 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinoxalina (310) (1,09 g, 7,32 mmols) [Smith R.F. et al., *J. Org. Chem.*, 24, 1959, 205] em diclorometano seco (40 mL) a 0°C sob nitrogênio foi lentamente adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (2,55 mL, 14,6 mmols). A mistura de reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente (durante 45 minutos). Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a solução aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente acetato de etila-hexano 1:1) para fornecer um sólido esbranquiçado (1,82 g). Este sólido foi dissolvido em tetra-hidrofurano (40 mL) e água (20 mL), monohidrato de hidróxido de lítio (615 mg, 14,7 mmols) e a mistura de reação foi agitada 16 horas em temperatura ambiente. A solução foi acidificada para pH 4 com uma solução de HCl a 1H e extraída 4 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Biotage (Si 25M, gradiente: MeOH em diclorometano 0% a 10%) e trituração em uma mistura de éter de etila -hexano para fornecer o composto do título 312 (1,27 g, 74%) como um sólido branco. MS (m/z): 235,1 (M+H).

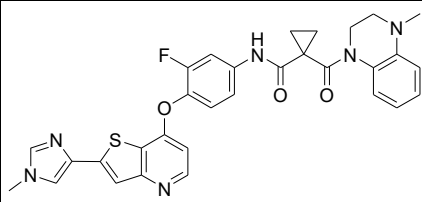
Ácido 3-metil-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico (313)

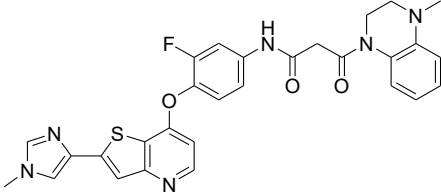
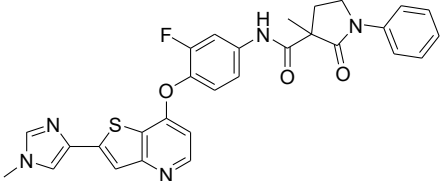
[00763] A uma solução agitada de ácido 1-fenil-2-oxo-3-pirrolidinacarboxílico (205) (200 mg, 0,975 mmol) em tetra-hidrofurano seco (5 mL) a -78°C foi adicionado LDA (1,5M de solução em ciclohexano, 1,63 mL, 2,44 mmols) e a mistura foi agitada durante 40 minutos. Iodometano (152 µL, 2,44 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitação foi continuada durante 16 horas. Água e acetato de etila foram

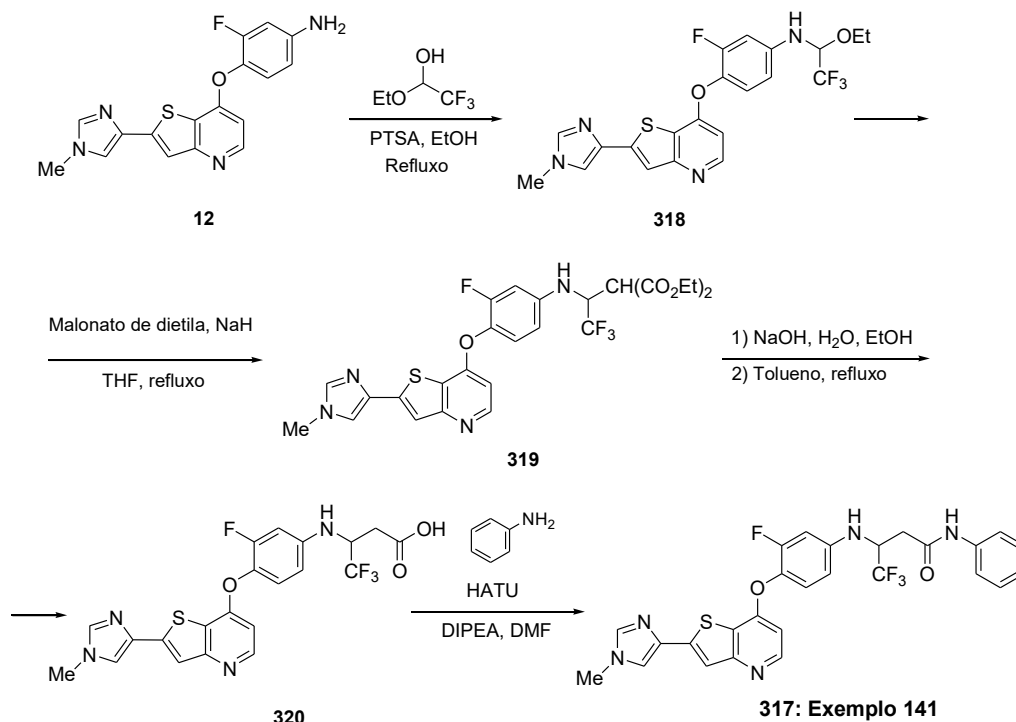
adicionados. A camada aquosa foi coletada, acidificada para pH 4 com uma solução de HCl a 1N e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente metanol-diclorometano 2:98) para fornecer o composto do título 313 (170 mg, 80% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,67 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 2H), 7,16 (tt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,34 (s, 3H).

Tabela 12

[00764] Compostos 314-316 (Exemplos 138-140) preparados de acordo com o Esquema 3 partindo da amina 12 e ácidos 311-313

compo sto	Ex	Estrutura	Caracterização
314	138	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tiemo[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-1-(4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)ciclopropanocarboxamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28-6,86 (m, 3H), 6,87 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,57 (bs, 3H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H).

compo sto	Ex	Estrutura	Caracterização
315	139	 <i>N</i>-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-metil-3,4-di-hidroquinoxalin-1(2<i>H</i>)-il)-3-oxopropanamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,47 (bs, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,20 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,81 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,92 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 557,0 (<i>M</i> + <i>H</i>).
316	140	 <i>N</i>-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-metil-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

Esquema 75**Exemplo 141**

4,4,4-Trifluor-3-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-*N*-fenilbutanamida (317)

Etapa 1: *N*-(1-Etóxi-2,2,2-trifluoroetil)-3-fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)benzenamina (318)

[00765] Uma mistura de 12 (Esquema 3) (500 mg, 1,47 mmol), trifluoroacetaldeído de etila hemiacetal (0,35 mL, 2,94 mmols) e monoidrato de ácido 4-toluenossulfônico (280 mg, 1,47 mmol) em etanol (25 mL) foi aquecida até o refluxo durante 48 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente metanol-diclorometano 5:95 a 8:92) para fornecer o composto do título 318 (470 mg, 1,01 mmol, 68% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 3,86 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,68 (qd, $J = 10,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,76-3,59 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LRMS ($M+1$) 467,0

(100%).

Etapa 2: 2-(2,2,2-Trifluor-1-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)etil)malonato de dietila (319)

[00766] A uma solução de 318 (470 mg, 1,01 mmol) e malonato de dietila (0,17 mL, 1,11 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (10 mL) sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo, 89 mg, 2,22 mmols). A mistura foi aquecida para refluxo durante 2 horas, resfriada, diluída com EtOAc e água e acidificada para pH 3 usando uma solução de HCl a 1N. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente MeOH-diclorometano, gradiente 0:100 a 20:80) para fornecer 319 (490 mg, 0,84 mmol, 84% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 4H), 3,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LRMS (*M*+1) 581,0 (100%).

Etapa 3: Ácido 4,4,4-trifluor-3-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)butanóico (320)

[00767] Uma solução de 319 (490 mg, 0,84 mmol) e hidróxido de sódio (338 mg, 8,44 mmols) em água (0,7 mL) e etanol (3,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (20 mL). A solução foi neutralizada para pH 4 com uma solução de HCl a 3N e o sólido desse modo formado foi filtrado, enxaguado com água e secado. O sólido foi suspenso em tolueno seco (20 mL), aquecido até o refluxo durante 1 hora sob agitação contínua, e o

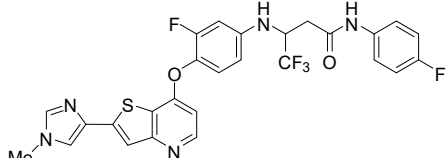
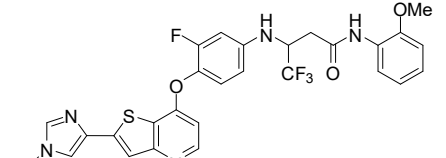
solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente MeOH-diclorometano, gradiente 10:90 a 50:50) e o sólido resultante foi triturado em uma mistura de diclorometano, acetato de etila e hexano, isolado por filtração, e secado sob vácuo elevado para fornecer o composto do título 320 (150 mg, 0,31 mmol, 37% de rendimento). LRMS (M+1) 480,9 (100%).

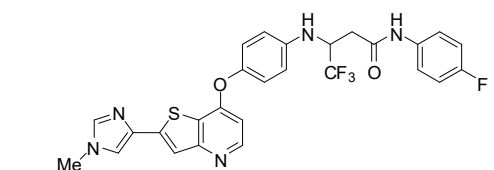
Etapa 4: 4,4,4-Trifluor-3-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-*N*-fenilbutanamida (317)

[00768] A uma solução agitada de 320 (150 mg, 0,31 mmol), anilina (43 µL, 0,47 mmol) e *N, N*-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,09 mmol) em *N,N*-dimetilformamida seca (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado reagente de HATU (356 mg, 0,94 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a solução aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc, secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente MeOH-diclorometano, gradiente 3:97 a 8:92) para fornecer o composto do título 317 (111 mg, 0,20 mmol, 64% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,11 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,86-4,53 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 15,6, 3,2 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 15,6, 9,6 Hz, 1H). LRMS (M+1) 556,0 (100%).

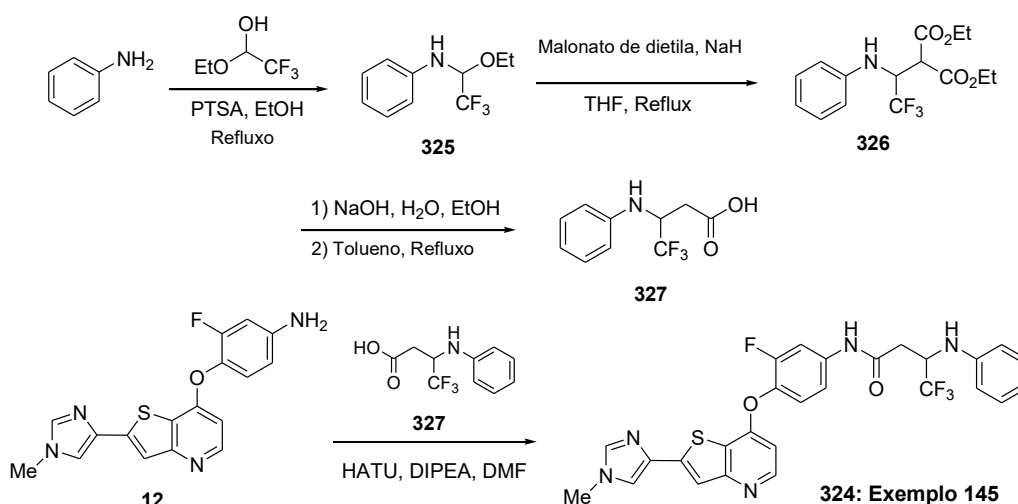
Tabela 13

[00769] Compostos 321-323 (Exemplos 142-144) preparados de acordo com o Esquema 75

com- posto	Ex.	Estrutura	Caracterização
321	142	 4,4,4-Trifluor-3-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-N-(4-fluorofenil)butanamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,18 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 15,6, 4,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 15,6, 9,6 Hz, 1H). MS (m/z): 574,2 (M+H).
322	143	 4,4,4-trifluor-3-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)-N-(2-metoxifenil)butanamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,38 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,21 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H). MS (m/z): 586,3 (M+H).

composto	Ex.	Estrutura	Caracterização
323	144	 4,4,4-Trifluor-N-(4-fluorofenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenilamino)butanamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,17 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 15,6, 4,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 15,6, 9,2 Hz, 1H). MS (m/z): 556,2 (M+H).

Esquema 76



Exemplo 145

4,4,4-Trifluor-N-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(fenilamino)butanamida (324)

Etapas 1: N-(1-Etóxi-2,2,2-trifluoroetil)benzenamina (325)

[00770] Uma solução de anilina (2 mL, 21,9 mmols), trifluoroacetaldeído de etila hemiacetal (2,6 mL, 21,9 mmols) e monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (220 mg, 1,16 mmol) em etanol (25 mL) foi aquecida até o refluxo durante 3 horas sob agitação

contínua. A mistura de reação foi resfriada, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 325 (4,16 g, bruto) como um óleo amarelo que foi usado diretamente para a próxima etapa.

Etapa 2: 2-(2,2,2-Triflúor-1-(fenilamino)etil)malonato de dietila (326)

[00771] Uma solução de malonato de dietila (1,98 mL, 13,0 mmols) em tetra-hidrofurano anidro (10 mL) foi adicionada em gotas, durante 20 minutos, em uma dispersão de hidreto de sódio (60% em óleo, 0,52 g, 13,0 mmols) em tetra-hidrofurano seco (30 mL) a 0°C, após o que o composto 325 (2,6 g, 11,9 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada vigorosamente a refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada, acidificada para pH 3 usando uma solução de HCl a 1N. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente diclorometano-hexano, 0:100 a 60:40) para fornecer o composto do título 326 (2,16 g, 6,48 mmols, 54% de rendimento) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,21-7,16 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LRMS (M+1) 334,1 (100%).

Etapa 3: Ácido 4,4,4-triflúor-3-(fenilamino)butanóico (327)

[00772] Uma solução de composto 326 (2,16 g, 6,48 mmols) e hidróxido de sódio (2,60 g, 64,8 mmols) em água (5,2 mL) e etanol (26 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida deixando um sólido

branco que foi triturado em éter, isolado por filtração, enxaguado com éter e secado sob vácuo elevado. O sólido branco foi dissolvido em água (12 mL), e a solução foi neutralizada para pH 4 com uma solução de HCl a 3N, extraída duas vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido foi dissolvido em tolueno seco (20 mL), aquecido até o refluxo durante 1 hora com agitação contínua, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente EtOAc-hexano, gradiente 0:100 a 40:60) para fornecer o composto do título 327 (204 mg, 0,87 mmol, 13% de rendimento) como um sólido bege. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24-7,18 (m, 2H), 6,82 (tt, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H). LRMS (M-1) 231,9 (100%).

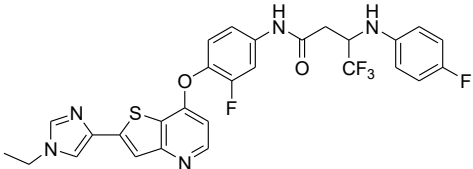
Etapa 4: 4,4,4-Trifluór-N-(3-fluór-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(fenilamino)butanamida (324)

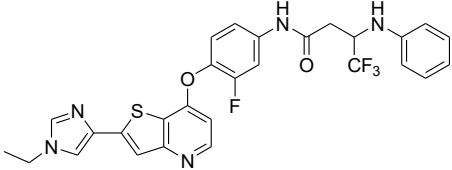
[00773] A uma solução agitada de composto 12 (Esquema 3) (100 mg, 0,29 mmol), composto 327 (103 mg, 0,44 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 mL, 1,03 mmol) em *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL) a 0°C foi adicionado reagente de HATU (335 mg, 0,88 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a solução aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc, secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente MeOH-diclorometano, gradiente 0:100 a 15:85). O sólido resultante foi triturado em metanol, filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 324 (81 mg, 0,15 mmol, 50% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d,

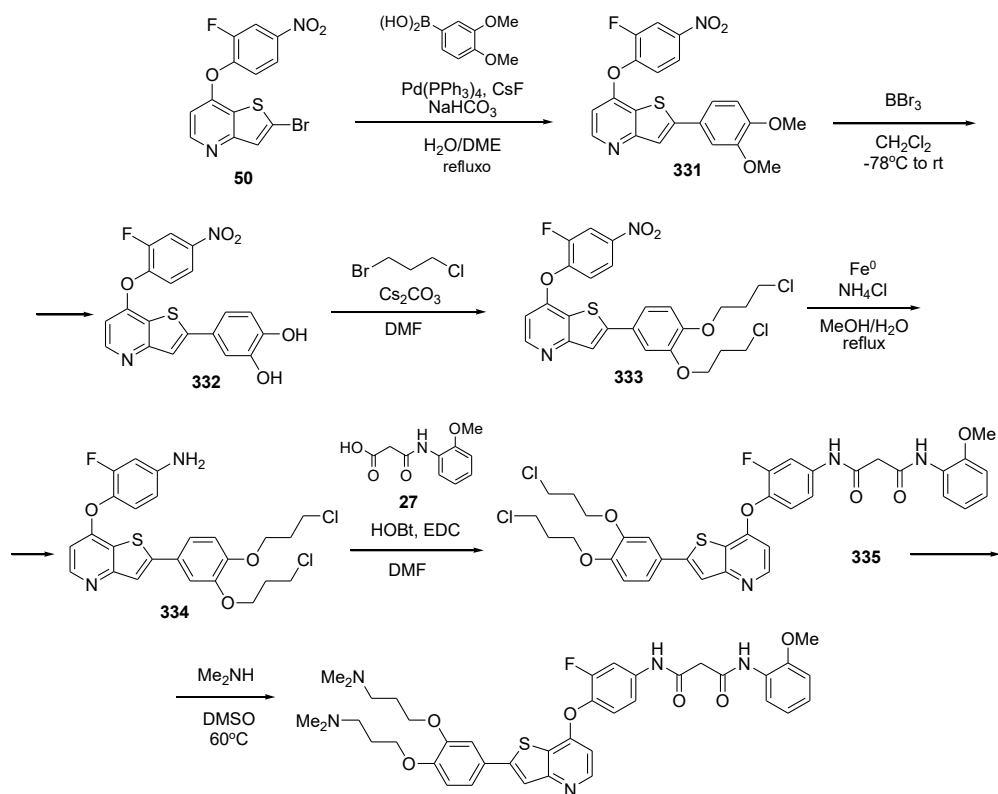
$J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,81 (dd, $J = 13,2, 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,4, 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,75 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,61 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,55 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,13 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (dd, $J = 15,6, 3,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,78 (dd, $J = 15,9, 9,6 \text{ Hz}$, 1H). LRMS (M+1) 556,0 (100%).

Tabela 14

[00774] Compostos 328-329 (Exemplos 146-147) preparados de acordo com o Esquema 76

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
328	146	 <i>N</i>-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluor-3-(4-fluorofenilamino)butanamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,47 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 0,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,9/2,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,95 (t, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 6,77-6,74 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 1H), 6,06 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 2,93 (dd, $J = 15,7/3,8 \text{ Hz}$, 1H), 2,76 (dd, $J = 15,8/9,4 \text{ Hz}$, 1H), 1,40 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H) LRMS 588,2 (M+H).

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
329	147	 N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluor-3-(fenilamino)butanamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,0/1,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4/7,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,06 (quad., J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 15,6/3,9 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 15,9/9,3 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Esquema 77**Exemplo 148**

N¹-(4-(2-(3,4-Bis(3-(dimetilamino)propóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-

ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (330)

Etapa 1: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina (331)

[00775] A uma solução agitada de 50 (400 mg, 1,08 mmol) em DME (20 mL) foram adicionados ácido 3,4-dimetoxifenilborônico (394 mg, 2,17 mmols), NaHCO₃ (273 mg, 3,25 mmols), CsF (494 mg, 3,25 mmols), Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0,11 mmol) e água (10 mL). A mistura de reação foi desgaseificada durante 15 minutos com uma corrente de nitrogênio, e foi aquecida até o refluxo durante 2,5 horas sob nitrogênio. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com AcOEt e sucessivamente lavada com água, NH₄Cl sat., salmoura, secada sobre MgSO₄ anidro, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes AcOEt/CH₂Cl₂: 5/95 a 30/70) e triturado em AcOEt/hexanos para fornecer o composto do título 331 (273 mg, 59% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 427,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzeno-1,2-diol (332)

[00776] A uma solução agitada de 331 (172 mg, 0,40 mmol) em diclorometano anidro (20 mL) a -78°C foi lentamente adicionado BBr₃ (~ 4 mL, 1,0 M em CH₂Cl₂). A temperatura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1,5 horas, e a mistura de reação foi agitada durante a noite. Após resfriar até 0°C, MeOH e NaOH a 1N (poucos mL) foram adicionados, respectivamente. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, concentrada, diluída com MeOH e água, agitada durante 30 minutos, isolada por filtração, e enxaguada com MeOH. O líquido-mãe foi concentrado, dissolvido em um mínimo de MeOH, e diluído com uma quantidade pequena de água. O pH da solução foi ajustado para 4 com NaOH a 1N a fim de obter uma suspensão marrom-pálida. Após agitar durante 15 minutos, a

suspensão foi filtrada, enxaguada com água, secada por ar, e secada sob vácuo elevado para fornecer o composto do título 332 (154 mg, 96% de rendimento) como um sólido verde-amarelado. MS (m/z): 399,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2-(3,4-Bis(3-cloropropóxi)fenil)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina (333)

[00777] A uma solução agitada de 332 (140 mg, 0,35 mmol) em DMF anidra (5 mL) foram adicionados 1-bromo-3-cloropropano (553 mg, 3,51 mmols) e carbonato de cézio (573 mg, 1,76 mmol), respectivamente. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, diluída com AcOEt, e sucessivamente lavada com água, cloreto de amônio saturado, água, e concentrada. O material bruto foi adsorvido em sílica-gel e purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes AcOEt/CH₂Cl₂: 10/90 a 20/80) para fornecer o composto do título 333 (120 mg, 62% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (m/z): 551,0 e 553,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: 4-(2-(3,4-Bis(3-cloropropóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (334)

[00778] A uma suspensão agitada de composto nitro 333 (32 mg, 0,57 mmol) em uma mistura de MeOH (2 mL) e água (1 mL) foram adicionados pó de ferro (16 mg, 0,29 mmol) e NH₄Cl (2,8 mg, 0,05 mmol). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 2,5 horas, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, filtrada, e enxaguada com AcOEt. O filtrado foi sucessivamente lavado com cloreto de amônio saturado, NaHCO₃ sat., água, secado sobre MgSO₄ anidro, filtrado, e concentrado para fornecer o composto do título 334 (25 mg, 83% de rendimento) como um sólido amarelo-pálido. MS (m/z): 521,0 e 523,0 (M+H)⁺.

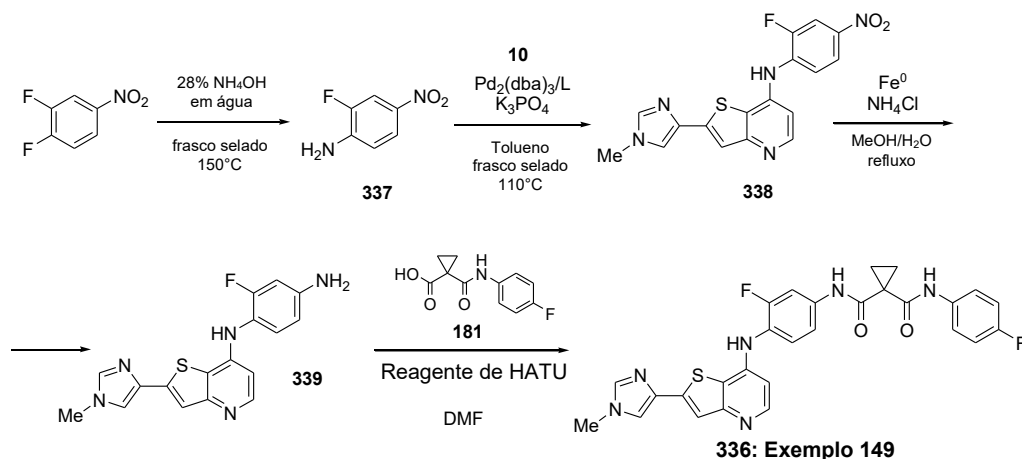
Etapa 5: *N*¹-(4-(2-(3,4-Bis(3-cloropropóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (335)

[00779] O composto do título 335 foi obtido de 334 como um sólido esbranquiçado seguindo o mesmo procedimento como em Exemplo 22, Etapa 7 (Esquema 18).

Etapa 6. N^1 -(4-(2-(3,4-Bis(3-(dimetilamino)propóxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (330)

[00780] Uma solução agitada de 335 (material bruto) e um grande excesso de dimetilamina (2,3 mL, 2M em THF) em DMSO anidro (2 mL) foi agitada a 60°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e então concentrada e diretamente purificada duas vezes por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C₁₈, 250x21,2 mm, 5 µm; eluente MeOH/H₂O [ambos contendo 0,05% de HCO₂H], gradiente linear 40/60→80/20 durante 30 minutos), para fornecer o composto do título 330 (14,4 mg, 41% de rendimento durante 2 etapas) como uma película pegajosa amarelo-pálido. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm) : 9,00-8,20 (m, 2H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,35 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,61 (bd, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,32-3,20 (m, 4H), 2,86 e 2,85 (2 s, 2x6H), 2,31-2,20 (m, 4H), um CH₂ esta ausente. MS (m/z): 730,4 (M+H)⁺.

Esquema 78



Exemplo 149

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (336)

Etapa 1: 2-Flúor-4-nitroanilina (337)

[00781] Uma solução agitada de 3,4-difluoronitrobenzeno (2,00 g, 12,57 mmols) em hidróxido de amônio (20 mL, 28% em água) foi aquecida a 150°C em um frasco selado durante 3,5 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e a suspensão resultante foi diluída em água, agitada durante 15 minutos, o sólido foi isolado por filtração, enxaguado com água, secado por ar, e secado sob vácuo elevado para fornecer o composto do título 337 (1,76 g, 90% de rendimento) como um sólido cristalino amarelo. MS (*m/z*): 157,0 (*M*+*H*)⁺ e 179,0 (*M*+*Na*)⁺.

Etapa 2: *N*-(2-Flúor-4-nitrofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (338)

[00782] Uma suspensão agitada de 10 (500 mg, 2,00 mmols), 337 (406 mg, 2,60 mmols), Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0,08 mmol), (2-bifenil)diciclohexilfosfina (56 mg, 0,16 mmol), e K₃PO₄ (638 mg, 3,00 mmols) em tolueno (20 mL) foi desgaseificada durante 15 minutos com nitrogênio em temperatura ambiente, e então aquecida em um frasco selado a 110°C durante 22 horas (J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158-1174). Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura de reação foi filtrada, enxaguada com tolueno, concentrada e adsorvida em sílica-gel. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes MeOH/CH₂Cl₂: 2/98 a 10/90) e precipitado em AcOEt/hexanos para fornecer o composto do título 338 (370 mg, 50% de rendimento) como um sólido laranja amarelado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9,57 (bs, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,2

Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (bd, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H). MS (m/z): 370,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2-Flúor-*N*1-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)benzeno-1,4-diamina (339)

[00783] A uma suspensão agitada de composto nitro 338 (370 mg, 1,00 mmol) em uma mistura de MeOH (20 mL) e água (10 mL) foram adicionados pó de ferro (280 mg, 5,01 mmols) e NH₄Cl (107 mg, 2,00 mmols). A mistura de reação aquecida até o refluxo durante 2 horas, resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de celite, e enxaguada com metanol. O filtrado foi concentrado, diluído um pouco com metanol, precipitado com AcOEt/hexanos para fornecer o composto do título 339 (463 mg, produção quantitativa, sal de amônio) como um sólido amarelo. MS (m/z): 340,0 (M+H)⁺.

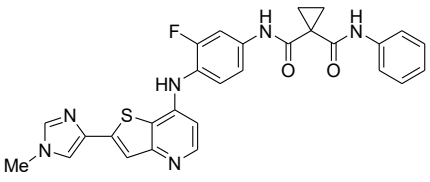
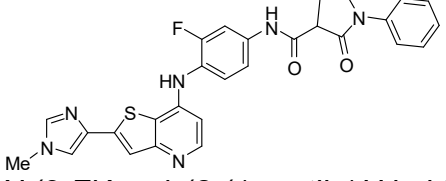
Etapa 4: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino) fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (336)

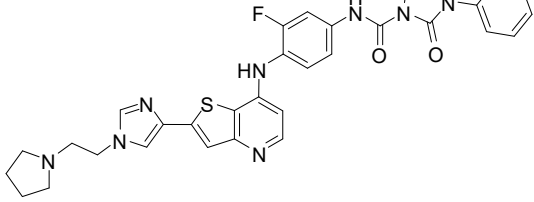
[00784] A uma solução agitada de 339 (80 mg, 0,24 mmol) e ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil) ciclopropanocarboxílico (181, 111 mg, 0,50 mmol) em DMF anidra foram adicionados DIPEA (123 µL, 0,71 mmol) e reagente de HATU (256 mg, 0,67 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite sob nitrogênio, diluída com AcOEt, e sucessivamente lavada com NaHCO₃ sat., água, NH₄Cl sat., água e salmoura, e concentrada. O material bruto foi primeiro purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes 2% de NH₄OH em metanol/CH₂Cl₂: 10/90) e precipitado em AcOEt (com traços de acetona)/hexanos para fornecer o composto do título 336 (75 mg, 58% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10,32 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H), 8,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 12,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 9,0$

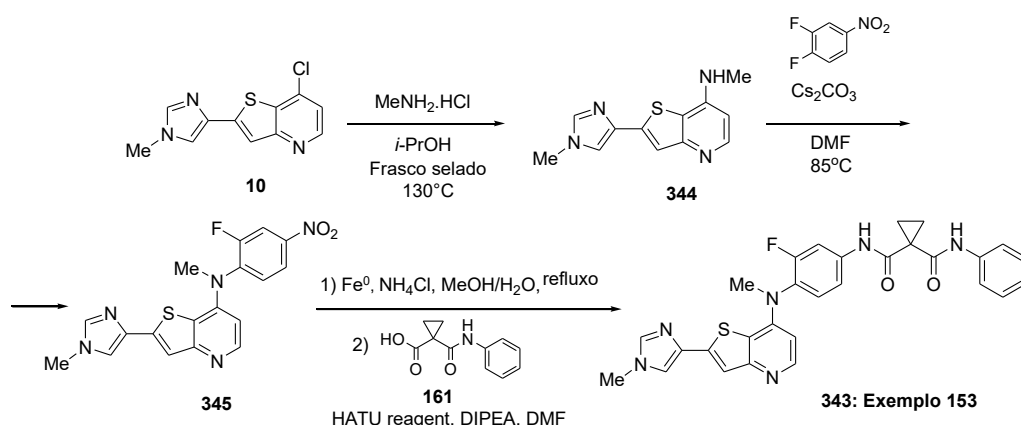
Hz, 2H), 6,36 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,47 (s, 4H). MS (m/z): 545,0 (M+H)⁺.

Tabela 15

[00785] Compostos 340-342 (Exemplos 150-152) preparados de acordo com o Esquema 78

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
340	150	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilamino)fenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 10,28 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (bs, 1H), 8,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 13,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,4, 2H$), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,48 (s, 4H). MS (m/z): 527,0 (M+H) ⁺ .
341	151	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilamino)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 10,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,79 (dd, $J = 12,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,50 (bs, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H), 7,35 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,79 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,50-2,32 (m, 2H). MS (m/z): 527,0 (M+H) ⁺ .

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
342	152	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilamino)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,67 (bs, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,30-4,06 (bs, 2H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,40-2,30 (m, 6H), 1,88-1,62 (m, 4H). MS (<i>m/z</i>): 611,3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

Esquema 79**Exemplo 153**

N-(3-Flúor-4-(metil(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)amino)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (343)

Etapa 1: *N*-Metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (344)

[00786] Uma suspensão agitada de 10 (500 mg, 2 mmol) e cloridrato de metilamina (15 g, 222 mmols) em isopropanol (50 mL) foi aquecida a 130°C em um frasco selado durante 4 dias, então resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, e o pH foi ajustado para ~ 10 com NaOH a 1N. Após extração da fase aquosa com AcOEt, a camada orgânica combinada foi concentrada e diretamente purificada por cromatografia de coluna

instantânea (eluentes 2% de NH_4OH em metanol/ CH_2Cl_2 : 10/90 a 40/60) para fornecer o composto do título 344 (487 mg, 99% de rendimento, forma de hidrato) como um sólido bege. MS (m/z): 245,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: *N*-(2-Flúor-4-nitrofenil)-*N*-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-amina (345)

[00787] Uma suspensão agitada de 344 (500 mg, ~2 mmols), 3,4-difluoronitrobenzeno (795 mg, 5 mmols) e carbonato de cézio (1,63 g, 5 mmols) em DMF anidra (50 mL) foi aquecida a 85°C sob nitrogênio durante 7 horas. A temperatura foi deixada resfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, e extraída com diclorometano. A fase orgânica combinada foi concentrada e diretamente purificada duas vezes por cromatografia de coluna instantânea (eluentes 2% de NH_4OH em metanol/ CH_2Cl_2 : 5/95 a 10/90) para fornecer o composto do título 345 (144 mg, 19% de rendimento) como um sólido amarelo pegajoso. MS (m/z): 384,0 (M+H)⁺.

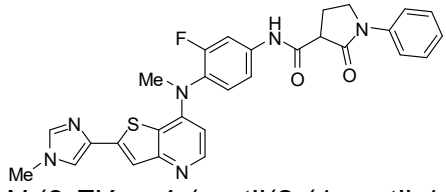
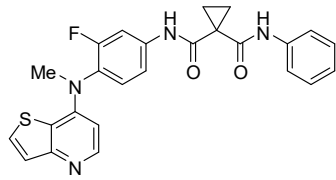
Etapa 3: *N*-(3-Flúor-4-(metil(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-il)amino)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (343)

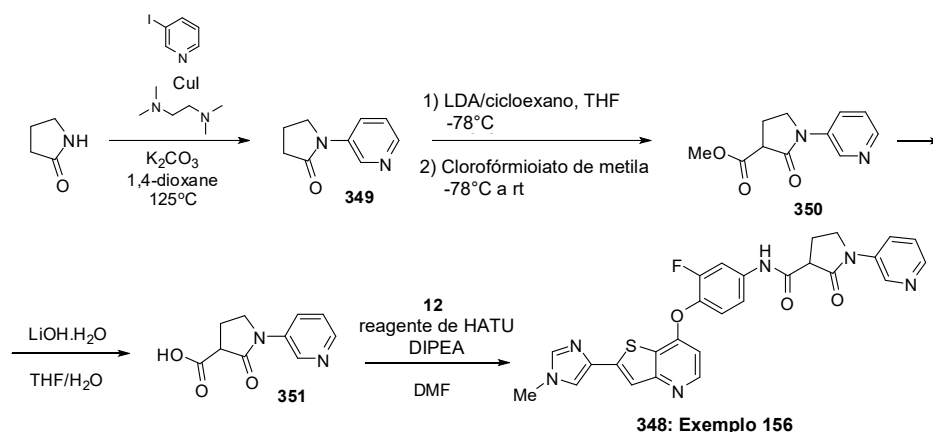
[00788] O composto do título 343 (sal de formiato) foi obtido em duas etapas de 345 como um sólido esbranquiçado seguindo o mesmo procedimento como em Exemplo 336, Etapa 3 e 4 (Esquema 78), porém usando na última Etapa ácido 161 em vez de 181. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,36 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,44-8,14 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (bd, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 4H). MS (m/z): 541,0 (M+H)⁺.

Tabela 16

[00789] Compostos 344-347 (Exemplos 154-155 preparados de

acordo com o Esquema 79

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
346	154	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(metil(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-il)amino)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 10,71 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 12,9, 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,59 (bd, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,81 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 2H). MS (<i>m/z</i>): 541,0 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ , (solvato com metanol).
347	155	 <i>N</i>-(3-Flúor-4-(metil(tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-il)amino)fenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 10,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 13,1, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (bd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,48 (bs, 4H). MS (<i>m/z</i>): 461 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ .

Esquema 80Exemplo 156*N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidina-3-carboxamida (348)Etapas 1: 1-(Piridin-3-il)pirrolidin-2-ona (349)

[00790] Em um frasco selado, uma mistura agitada de CuI (37 mg, ~ 0,2 mmol) e carbonato de potássio (2,70 g, 19,5 mmols) foi desgaseificada durante 15 minutos. *N,N'*-dimetiletilenodiamina (146 µL, ~1,0 mmol), 3-iodopiridina (2,00 g, 9,8 mmols), 2-pirrolidinona (~ 1 g, 11,7 mmols) e 1,4-dioxano (10 mL) foram adicionados, respectivamente (A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729). O fluxo de nitrogênio foi removido, e a mistura de reação foi então aquecida a 125°C durante 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada, enxaguada com acetato de etila, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes MeOH/CH₂Cl₂: 2/98 a 5/95) para fornecer o composto do título 349 (1,49 g, 94% de rendimento) como um líquido oleoso amarelo. MS (m/z): 163,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: 2-Oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metila (350)

[00791] A uma solução agitada de 349 (1,48 g, 9,1 mmols) em THF anidro (25 mL) a -78°C sob nitrogênio foi lentamente adicionada uma solução de LDA (THF mono, 13,4 mL, 20,1 mmols, 1,5 M em

cicloexano). Após 45 minutos, cloroformiato de metila (776 μ L, 10,0 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente durante 2 horas, e então agitada durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi extinguida pela adição de cloreto de amônio saturado e extraída com AcOEt. Após separação, a camada orgânica foi sucessivamente lavada com $\text{NH}_4\text{Cl sat.}$, água, e salmoura. A fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluentes $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$: 2/98 a 5/95) para fornecer o composto do título 350 (520 mg, 26% de rendimento) como um sólido pegajoso amarelo-pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,48-2,29 (m, 2H). MS (m/z): 221,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: Ácido 2-oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico (351)

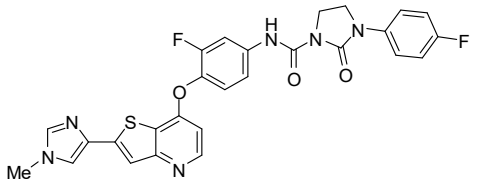
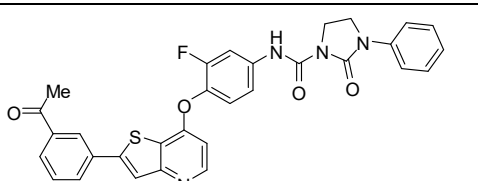
[00792] A uma solução agitada de 350 (514 mg, 2,33 mmols) em THF (20 mL) sob nitrogênio foi adicionada uma solução de $\text{LiOH.H}_2\text{O}$ (147 mg, 3,50 mmols) em água (5 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite, concentrada, diluída com uma quantidade pequena de água, filtrada, neutralizada com HCl a 1N (pH $\sim$ 5-6), e extraída duas vezes com diclorometano. A fase aquosa foi concentrada, e o resíduo foi triturado em metanol (com traços de acetona). Após filtração, o líquido-mãe foi concentrado e secado sob vácuo elevado para fornecer o composto do título 351 (493 mg, produção quantitativa, contaminado com sais) como um sólido pegajoso amarelo-pálido. MS (m/z): 207,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

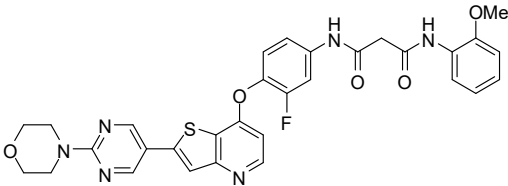
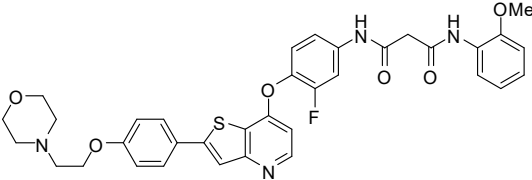
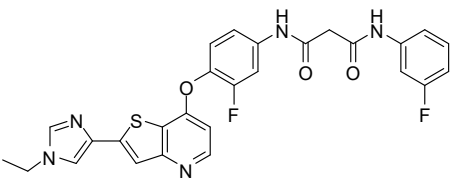
Etapa 4: *N*-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi) fenil)-2-oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidina-3-carboxamida (348)

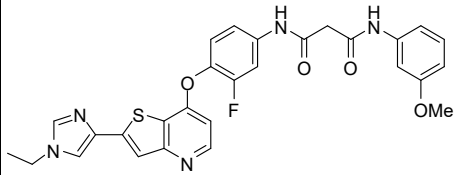
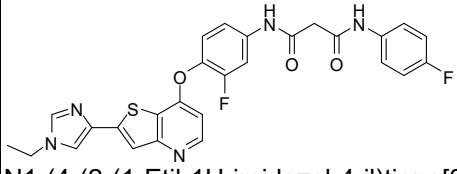
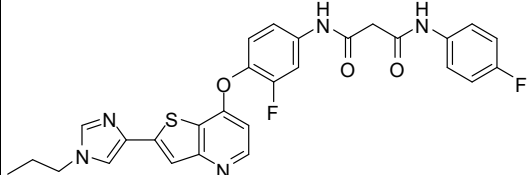
[00793] O composto do título 348 (Exemplo 31) foi obtido por meio de reação de acoplamento do ácido 351 e a amina 12 como um sólido bege, seguindo o mesmo procedimento como descrito acima para a síntese de composto 336 (Exemplo 149, Esquema 78); purificado usando Biotage System (Si 12M, gradiente MeOH/diclorometano: 0/100 a 20/80) seguido por trituração com diclorometano. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 10,73 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (qd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,82 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,55-2,36 (m, 2H). MS (m/z): 529,0 (M+H) $^+$.

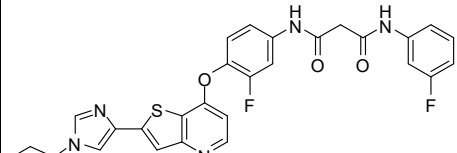
Tabela 17

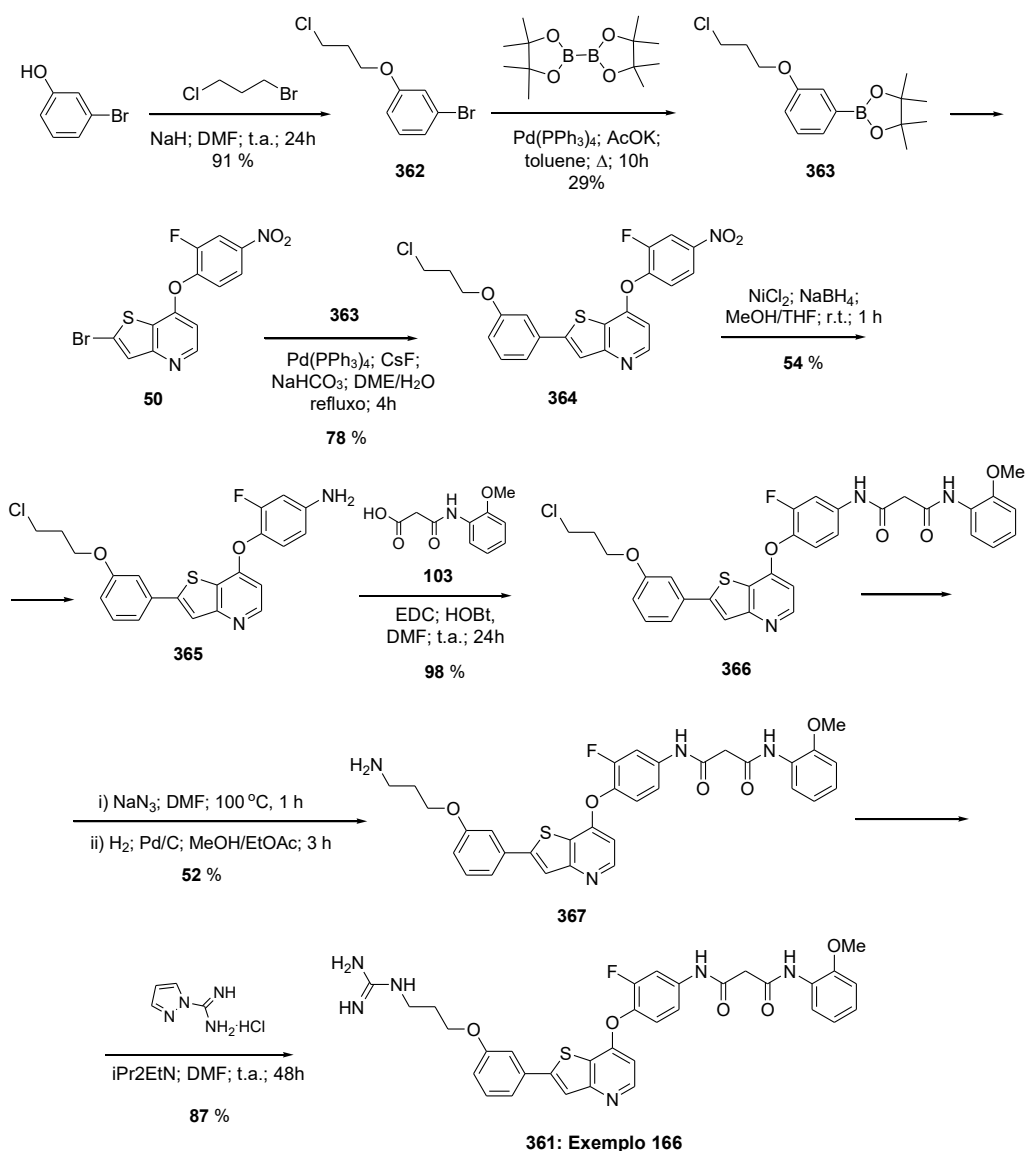
[00794] Compostos 352-360 (Exemplos 157-165)

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
352	157	 <i>N</i>-(3-Fluor-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 10,56 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,76-7,60 (m, 4H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,73 (s, 3H). MS (m/z): 547,0 (M+H) $^+$.
353	158	 <i>N</i>-(4-(2-(3-acetilfenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 10,59 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,52 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 4H), 2,69 (s, 3H). MS (m/z): 567,2 (M+H) $^+$.

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
354	159	 <i>N</i>¹-(3-Flúor-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-metoxifenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ δ □ ppm: 10,58 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 2,0 e 12,8 Hz, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (td, <i>J</i> = 2,0, 5,6 e 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,64 (s, 2H). LRMS 615,1 (M+H).
355	160	 <i>N</i>¹-(3-Flúor-4-(2-(4-(2-morfolinoetóxi)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-metoxifenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ δ □ ppm : 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 3H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H). LRMS 516,2 (M+H).
356	161	 <i>N</i>¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(3-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ δ □ ppm: 11,58 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 2,4 e 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (td, <i>J</i> = 2,4 e 11,6 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (s, H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
357	162	 N1-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N3-(3-metoxifenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,57 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4 e 13,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6 e 8,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,4 hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,65 (ddd, J = 1,6, 2,4 e 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,40t, J = 7,2 Hz, 3H).
358	163	 N1-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N3-(4-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,57 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 e 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0 e 9,2 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
359	164	 N1-(3-Fluor-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,55 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd J = 11,9 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H); 7,63-7,60 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 5,3 Hz, J = 0,8 Hz, 1H); 3,97 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,76 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

comp osto	Ex.	Estrutura	Caracterização
360	165	 N1-(3-Fluor-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)teno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-fluorofenil)malonamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,56 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 13,1 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 9,6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49-7,27 (m, 4H), 6,89 (td, J = 7,6 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,76 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Esquema 81

Exemplo 166

N¹-(3-Flúor-4-(2-(3-(3-guanidinopropóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(2-metoxifenil)malonamida (361)

Etapa 1: 2-(3-(3-Cloropropóxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (363)

[00795] A 3-bromofenol (2,23 g, 12,9 mmols) em DMF (100 mL) foi adicionado, em pequenas porções, hidreto de sódio (60 % de dispersão, 0,54 g, 13 mmols) durante 30 minutos. 1-Bromo-3-cloropropano (2,1 g, 13 mmols) foi então adicionado em gotas e a mistura foi agitada a t.a. durante 24 horas. Ela foi então dividida entre éter e água, a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada (MgSO₄ anidro) e concentrada para fornecer 1-bromo-3-(3-cloropropóxi)benzeno (362, 2,95 g, 91 % de rendimento) (usado com está sem nenhuma purificação adicional).

[00796] Éter 362 (2,95 g, 11,8 mmols), bis(pinacolato)diboro (4,00 g, 15,8 mmols), acetato de potássio (1,20 g, 12,2 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,37 g, 0,32 mmol) foram suspensos em tolueno (100 mL) e aquecidos sob refluxo durante 10 horas. A mistura foi então resfriada e o tolueno foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e diclorometano, a fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada, concentrada e purificada por cromatografia instantânea (eluente 25 % de diclorometano/hexanos) para fornecer o composto do título 363 (1,00 g, 29 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,29 (t, J = 7,8, 1H); 7,23 (dt, J = 7,2, 1,0, 1H); 7,15 (d, J = 2,5, 1H); 7,06 (ddd, J = 8,0, 2,7, 1,4, 1H); 4,06 (t, J = 6,1, 2H); 3,78 (t, J = 6,7, 2H), 2,14 (quint, J = 6,3, 2H); 1,27 (s, 12H). LRMS (M+H): 297,1.

Etapa 2: 2-(3-(3-Cloropropóxi)fenil)-7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridina (364)

[00797] Bromotienopiridina 50 (0,88 g, 2,38 mmols), boronato 363

(1,00 g, 3,40 mmols), e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,10 g, 0,086 mmol) foram dissolvidos em DME seco (100 mL). Fluoreto de cério (1,26 g, 8,3 mmols) e bicarbonato de sódio (0,70 g, 8,3 mmols) foram dissolvidos em água (5 mL cada) e adicionados a uma mistura de reação, que foi então aquecida até o refluxo durante 4 horas, resfriada, e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, lavado com salmoura, secado (MgSO₄ anidro), filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente 75% de diclorometano/hexanos) para fornecer 364 (0,85 g, 78 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (d, J = 6,3, 1H); 8,27-8,24 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,45-7,36 (m, 2H); 7,31 (t, J = 2,0, 1H); 7,07-7,04 (m, 1H); 6,78 (d, J = 6,1, 1H); 4,21 (t, J = 5,9, 2H); 3,79 (t, J = 6,3, 2H); 2,29 (quint, J = 6,1, 2H). LRMS (M+H): 459,1.

Etapa 3: 4-(2-(3-(3-Cloropropóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (365)

[00798] Ao composto nitro 364 (0,84 g, 1,8 mmol) e hexahidrato de cloreto de níquel (0,87 g, 3,7 mmols) em 9:1 MeOH/THF foi adicionado boroidreto de sódio (0,30 g, 7,9 mmols) em pequenas porções. A mistura resultante foi agitada a t.a. durante 1 hora, então filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dividido entre água e diclorometano, a fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente 90 % de acetato de etila/hexanos) para fornecer 365 (0,43 g, 54 % de rendimento). LRMS (M+H): 429,1.

Etapa 4: N¹-(4-(2-(3-(3-Cloropropóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (366)

[00799] A uma solução de anilina 365 (0,42 g, 0,98 mmol) em DMF (20 mL) foram adicionados ácido 103 (0,42 g, 2,0 mmols), HOBt (0,050

g, 0,38 mmol), e EDC x HCl (0,54 g, 2,8 mmols) e a mistura foi agitada a t.a. durante 24 horas. Ela foi então dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com água, NaHCO₃ (aq), salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. O resíduo foi triturado com éter para fornecer 366 (0,60 g, 98 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 8,50 (d, J = 5,3, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,06 (d, J = 8,8, 1H); 7,86 (dd, J = 12,9, 2,4, 1H); 7,49-7,39 (m, 5H), 7,09-7,03 (m, 3H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,63 (d, J = 5,3, 1H); 4,20 (t, J = 6,1, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (t, J = 6,7, 2H); 2,20 (quint, J = 6,3, 2H). LRMS (M+H): 620,1.

Etapa 5: N1-(4-(2-(3-(3-Aminopropóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N3-(2-metoxifenil)malonamida (367)

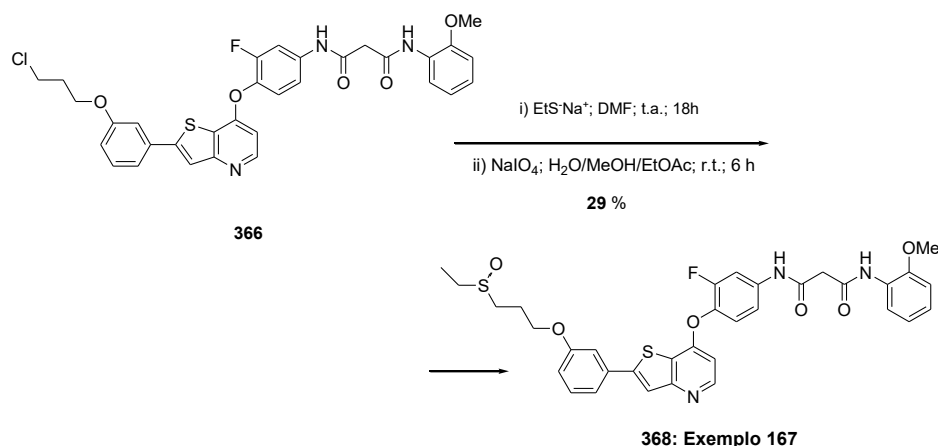
[00800] A uma solução de 366 (0,19 g, 0,31 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada azida de sódio (0,050 g, 0,77 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 100°C durante 1 hora. A mistura foi então resfriada, dividida entre acetato de etila e água, a fase orgânica foi coletada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão curto de sílica, eluindo com acetato de etila, e o eluato foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em mistura de 1:1 acetato de etila/metanol (30 mL); a está solução foi adicionado paládio (10 % sobre carbono), e a suspensão foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. Ela foi então filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente 95:3:2 clorofórmio/metanol/NH₄OH) para fornecer 367 (0,097 g, 52 % de rendimento): LRMS (M+H): 601,2.

Etapa 6: N1-(3-Flúor-4-(2-(3-(3-guanidinopropóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(2-metoxifenil)malonamida (361)

[00801] Amina 367 (0,095 g, 0,16 mmol), pirazol-1-carboxamidina (60 mg, 0,41 mmol), e base Hunigs (0,07 g, 0,5 mmol) foram agitados

em DMF seca (10 mL) durante 48 horas a t.a. A mistura foi então dividida entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi coletada e tratada com salmoura; um precipitado foi formado, o qual foi isolado por filtração por sucção. O sólido resultante foi redissolvido em 1:1 diclorometano/metanol, filtrado, e o filtrado foi concentrado para fornecer 361 como um sólido (90 mg, 87 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,71 (br s, 1H); 9,63 (br s, 1H); 8,49 (d, $J = 5,5$, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,05 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,93-7,70 (m, 2H); 7,51-7,40 (m, 5H); 7,08-7,02 (m, 3H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,63 (d, $J = 5,5$, 1H); 4,13 (t, $J = 5,9$, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,64 (s, 2H); 1,95 (quint, $J = 6,3$, 2H). [Um tripleto correspondendo a 3H é impedido pelo pico de DMSO residual]. LRMS ($M+H$): 643,0.

Esquema 82



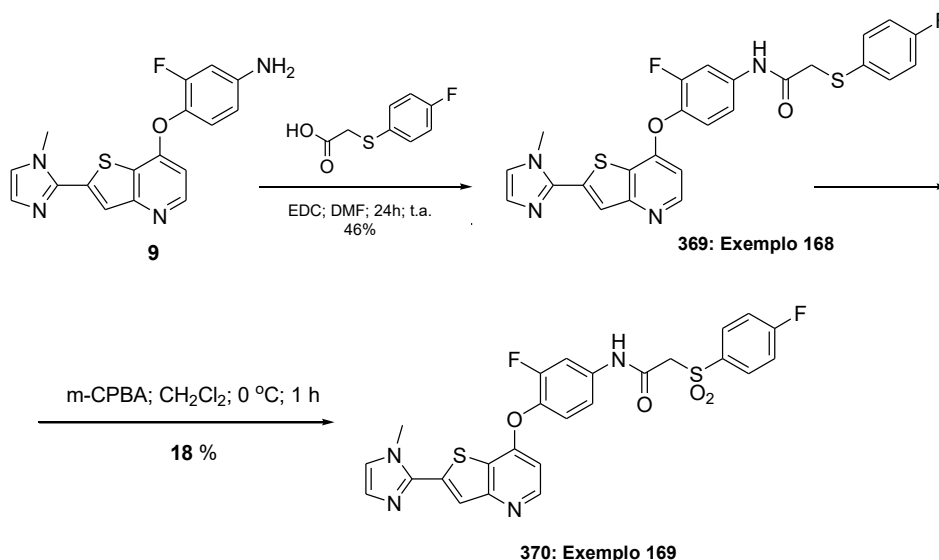
Exemplo 167

N^1 -(4-(2-(3-(3-(Etilsulfinil)propóxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (368)

[00802] Ao cloreto 366 (0,048 g, 0,077 mmol) em DMF seca (10 mL) foi adicionado etanotiolato de sódio (100 mg, 1,19 mmol) e a mistura foi aquecida para 50°C, durante 18 horas. Ela foi resfriada, dividida entre acetato de etila e água, lavada com salmoura, secada (MgSO_4), filtrada, passada através de um tampão curto de sílica-gel, e concentrada. O resíduo foi suspenso em 1:1 acetato de etila/metanol (50 mL) e periodato de sódio (0,060 g, 0,28 mmol) em água (5 mL) foi

adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas, concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4 anidro), filtrada, e concentrada. HPLC de fase reversa (coluna Aquasil C-18, 60 – 95 % de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ + HCO_2H , 30 minutos de eluição gradiente linear) do resíduo seguida por liofilização forneceu 368 (0,015 g, 29 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,71 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 8,51 (d, $J = 5,5$, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,07 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,89 (dd, $J = 12,9$, 2,2, 1H); 7,53-7,41 (m, 5H); 7,09-7,03 (m, 3H); 6,94-6,90 (m, 1H); 6,64 (dd, $J = 5,5$, 0,5, 1H); 4,22 (t, $J = 6,3$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 2,93-2,65 (m, 4H); 2,13 (quint, $J = 8,0$, 2H); 1,29 (t, $J = 7,4$, 3H). LCMS: (M+H) 662,0.

Esquema 83



Exemplo 168

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofeniltio)acetamida

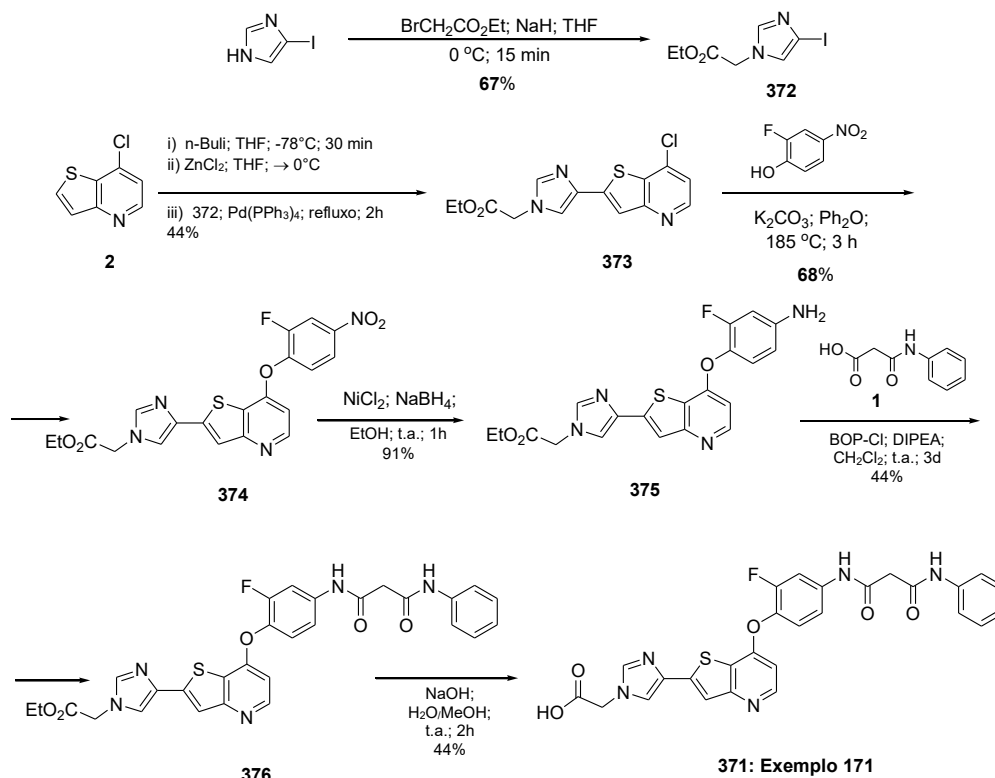
[00803] À anilina 9 (0,10 g, 0,30 mmol) em DMF seca (20 mL) foram adicionados ácido (p-fluorofeniltio)acético (0,11 g, 0,56 mmol), e EDC x HCl (0,13 g, 0,68 mmol) e a mistura foi agitada a t.a. durante 24 horas. Ela foi então dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com água, NaHCO_3 (aq), salmoura, secada (MgSO_4

anidro), filtrada e concentrada. Cromatografia de sílica-gel (eluente acetato de etila -> 5% de metanol/acetato de etila) do resíduo forneceu 369 (0,070 g, 46 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,55 (s, 1H); 8,50 (d, $J = 5,5$, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,80 (dd, $J = 13,1$, 2,5, 1H); 7,50-7,45 (m, 3H); 7,41-7,38 (m, 2H); 7,22-7,17 (m, 2H); 7,03 (d, $J = 1,2$, 1H); 6,67 (d, $J = 4,7$, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,84 (s, 2H). LCMS: (M+H) 508,9.

Exemplo 169

N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenilsulfonil)acetamida (370)

[00804] A uma solução de amida 369 (0,067 g, 0,13 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0°C foi adicionado *m*-CPBA (0,040 g, 0,24 mmol) e a mistura foi deixada a -10°C durante 24 horas. Ela foi então lavada com água, NaHCO_3 (aq), salmoura, secada (MgSO_4 anidro), filtrada, e concentrada. Cromatografia de sílica-gel (eluente 5 % de metanol/acetato de etila) do resíduo forneceu 370 (0,012 g, 18 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (d, $J = 5,7$, 1H); 8,04-8,00 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,77 (dd, $J = 12,5$, 2,4, 1H); 7,42-7,32 (m, 5H); 7,20 (d, $J = 1,4$, 1H); 6,70 (dd, $J = 5,7$, 1,2, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,04 (s, 3H). LCMS: (M+H) 541,1.

Esquema 84Exemplo 171

Ácido 2-(4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)teno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acético (371)

Etapa 1: 2-(4-Iodo-1H-imidazol-1-il)acetato de etila (372)

[00805] A uma solução de 4-iodoimidazol (1,93 g, 9,95 mmols) em THF seco (50 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60 % de dispersão, 0,43 g, 10,8 mmols) e a mistura foi agitada durante 20 minutos. Bromoacetato de etila (1,1 mL, 1,7 g, 10 mmols) foi adicionado por seringa e a mistura turva foi agitada durante 15 minutos. Ela foi então dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. Cromatografia de sílica-gel (50% → 75% de acetato de etila/hexanos) do resíduo forneceu 372 (1,88 g, 67 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,57 (d, J = 1,4, 1H); 7,32 (d, J = 1,4, 1H); 4,93 (s, 2H); 4,13 (q, J = 8,0, 2H); 1,20 (t, J = 7,2, 3H). LRMS (M+H): 281,0.

Etapa 2: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)acetato de etila (373)

[00806] A uma solução de 7-clorotienopiridina (2,23 g, 13,1 mmols) em THF seco (50 mL) a -78°C sob N₂ foi adicionado *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 5,6 mL, 14 mmols), em gotas, com agitação. A suspensão resultante foi agitada durante 30 minutos a -78°C, então ZnCl₂ (THF a 0,5M, 30 mL, 15 mmols) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para 0°C. Imidazol 372 (3,20 g, 11,4 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,40 g, 0,35 mmol) em THF (50 mL) foram então adicionados à suspensão de aril-lítio, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas, então resfriada e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, filtrada, secada (MgSO₄ anidro), filtrada novamente e concentrada. O sólido resultante foi triturado (1:1 acetato de etila/hexanos) para fornecer 373 (1,62 g, 44 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 5,1, 1H); 7,91 (d, *J* = 1,2, 1H); 7,78 (d, *J* = 1,2, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,45 (d, *J* = 5,2, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,17 (q, *J* = 7,2, 2H); 1,23 (t, *J* = 7,0, 3H). LRMS (M+H): 322,0

Etapa 3: 2-(4-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)acetato de etila (374)

[00807] Uma suspensão de 373 (1,05 g, 3,26 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (1,10 g, 7,00 mmols), e K₂CO₃ (2,0 g, 15 mmols) em éter de difenila (10 mL) foi aquecida com agitação a 185°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada, diluída com diclorometano, filtrada, e o filtrado foi concentrado. Cromatografia de sílica-gel (75% de acetato de etila/hexanos) do resíduo forneceu 374 (0,98 g, 68 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,52 (d, *J* = 5,3, 1H); 8,46 (dd, *J* = 10,4, 2,5, 1H); 8,20-8,17 (m, 1H); 7,89 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,69 (t, *J* = 8,2, 1H); 6,86 (d, *J* = 5,3, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,17 (q, *J* = 7,2, 2H); 1,22 (t, *J* = 7,2, 3H). LRMS (M+H): 442,9.

Etapas 4: 2-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acetato de etila (375)

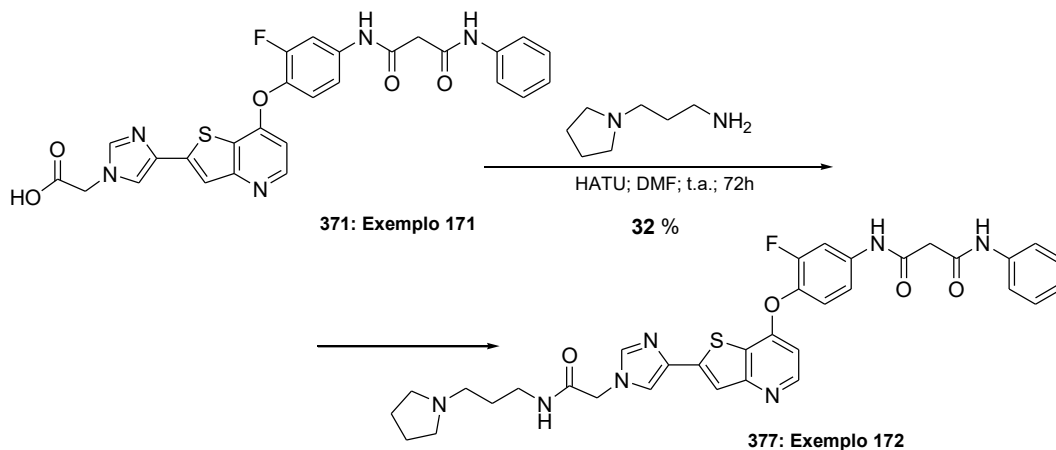
[00808] A uma solução de tienopiridina 374 (0,25 g, 0,56 mmol) e hexahidrato de cloreto de níquel (0,26 g, 1,1 mmol) em EtOH absoluto (50 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,085 g, 2,2 mmols) em pequenas porções. A mistura resultante foi agitada a t.a. durante 1 hora, então filtrada através de celite, passada através de um tampão curto de sílica, eluída com 1:1 acetato de etila/etanol, e concentrada, fornecendo o composto do título 375 (0,21 g, 91 % de rendimento). LRMS (M+H): 413,1.

Etapas 5-6: Ácido 2-(4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acético (371)

[00809] A uma solução de ácido 1 (0,080 g, 0,44 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado BOP-Cl (0,10 g, 0,39 g) em diclorometano (10 mL) e a mistura foi agitada a t.a. durante 30 minutos. Então anilina 375 (0,11 g, 0,27 mmol) e DIPEA (0,20 mL, 0,15 g, 1,1 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada a t.a. durante 72 horas. Ela foi então lavada com água, NaHCO₃ a 1 M (aq), salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. Cromatografia de sílica-gel (5 % de metanol/acetato de etila) do resíduo forneceu o composto do título 376 (0,065 g, 43 %), contaminado com alguma anilina de partida 375. À amida impura 376 (0,050 g, 0,87 mmol) em 40 % de metanol aquoso (25 mL) foi adicionado NaOH (3M de aquosos, 1 mL, 3 mmols) e a mistura foi agitada a t.a. durante 1 hora. Ela foi então parcialmente concentrada, e o resíduo purificado por HPLC de fase reversa (coluna Aquasil C-18, 40 – 95 % de MeOH/H₂O + HCO₂H, 30 minutos. eluição gradiente linear) e liofilização. Trituração do sólido resultante (acetato de etila) forneceu ácido 371 (0,021 g, 44 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,00 (s, 1H); 10,61 (s, 1H); 8,33-8,31 (m, 3H);

7,87 (d, J = 14,5, 1H); 7,78 (d, J = 1,0, 1H); 7,63-7,60 (m, 4H); 7,32-7,27 (m, 4H); 7,04 (t, J = 7,2, 1H); 6,40 (d, J = 5,1, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,51 (s, 2H, sobrepondo o pico de água). LRMS (M+H): 545,9.

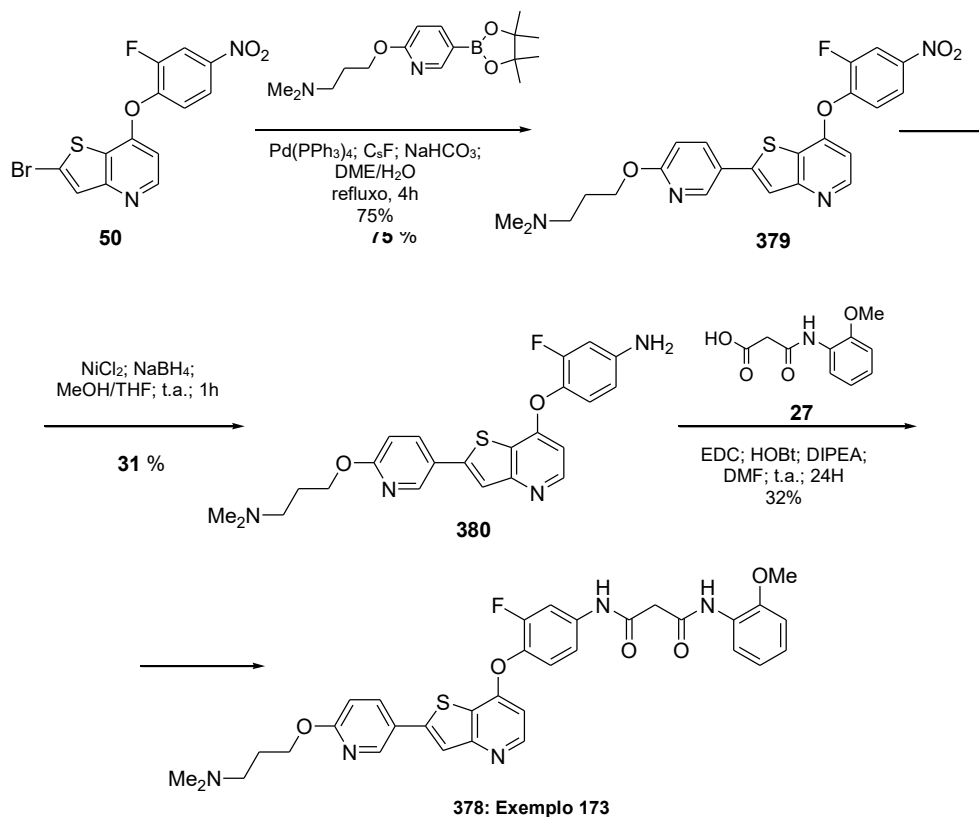
Esquema 85



Exemplo 172

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-oxo-2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida

[00810] A uma solução de ácido 371 (0,016 g, 0,029 mmol) em DMF seca (5 mL) foi adicionado HATU (0,040 g, 0,11 mmol) e a mistura foi agitada a t.a. durante 10 minutos. 1-(3-Aminopropil)pirrolidina (0,2 mL, 0,2 g, 2 mmols) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a t.a. durante 72 horas e purificada por HPLC de fase reversa (coluna Aquasil C-18, 45 – 90 % de MeOH/H₂O + HCO₂H, 30 minutos. Eluição gradiente linear) e liofilização. Trituração do sólido resultante com éter de dietila forneceu o composto do título 372 (0,006 g, 32 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,40 (d, J = 5,7, 1H); 7,87 (dd, J = 12,5, 2,4, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,43-7,30 (m, 4H); 7,14-7,09 (m, 1H); 6,59 (d, J = 5,5, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,59 (s, 0,5H [permutando com D?]), 3,35-3,30 (m, 2H); 3,08 (br s, 4H); 2,97 (t, J = 8,0, 2H); 1,98 (br s, 4H); 1,89 (quint, J = 7,8, 2H). LRMS: (M+H) 656,0.

Esquema 86Exemplo 173

N¹-(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propóxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N3-(2-metoxifenil)malonamida (378)

Etapa 1: 3-(5-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-2-ilóxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (379)

[00811] Bromotienopiridina 50 (1,22 g, 3,30 mmols), *N,N*-dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilóxi)propan-1-amina (1,15 g, 3,76 mmols), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,14 g, 0,12 mmol) foram dissolvidos em DME seco (100 mL). Fluoreto de cézio (1,51 g, 10,0 mmols) e bicarbonato de sódio (0,81 g, 9,6 mmols) foram dissolvidos em água (5 mL cada) e adicionados a uma mistura de reação, que foi desgaseificada com uma corrente de N₂, então aquecida até o refluxo durante 4 horas, resfriada e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. O sólido laranja resultante foi triturado com éter para

fornece 379 (1,12 g, 75 % de rendimento). LRMS (M+H): 469,2.

Etapa 2: 4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propóxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (380)

[00812] À tienopiridina 379 (1,11 g, 2,37 mmols) e hexahidrato de cloreto de níquel (1,11 g, 4,68 mmols) em 9:1 de MeOH/THF (50 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,45 g, 11,9 mmols) em pequenas porções. A mistura resultante foi agitada a t.a. durante 1 hora, então filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dividido entre água e diclorometano, a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. Cromatografia instantânea (90:9:1 de clorofórmio/metanol/NH₄OH) forneceu 380 (0,32 g, 31 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,43 (d, J = 2,5, 1H); 8,33 (d, J = 5,7, 1H); 7,93 (dd, J = 8,8, 2,5, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,00 (t, J = 8,8, 1H); 6,77 (d, J = 8,6, 1H); 6,57 (dd, J = 12,5, 2,6, 1H); 6,53-6,49 (m, 2H); 4,29 (t, J = 6,3, 2H); 2,48-2,43 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,95-1,90 (m, 2H). LRMS (M+H): 439,1.

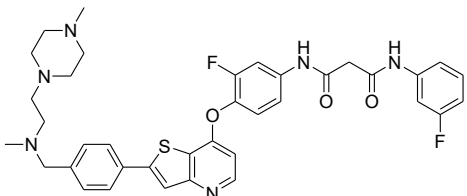
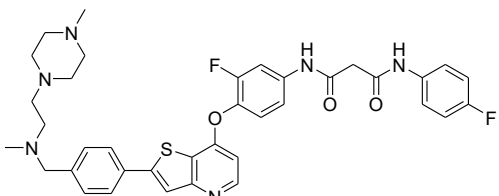
Etapa 3: N¹-(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propóxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (378)

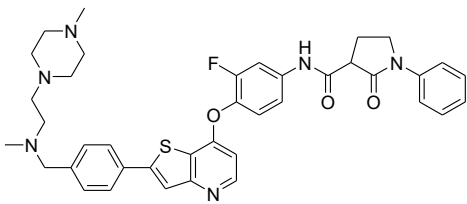
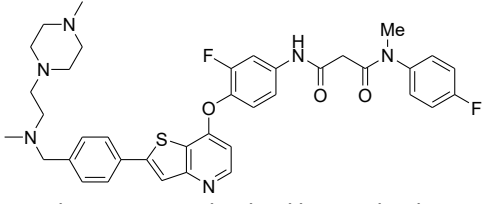
[00813] A uma solução de anilina 380 (0,31 g, 0,71 mmol) e DIPEA (0,7 mL, 0,4 g, 3 mmols) em DMF seca (5 mL) foram adicionados ácido 27 (0,30 g, 1,4 mmol), HOBt (0,040 g, 0,30 mmol), e EDC x HCl (0,40 g, 2,1 mmols) e a mistura foi agitada a t.a. durante 18 horas. EDC x HCl adicional (0,050 g, 0,26 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 6 horas. Ela foi então dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi coletada, lavada com água, secada (MgSO₄ anidro), filtrada, e concentrada. Cromatografia instantânea (clorofórmio/NH₄OH) do resíduo seguida por recristalização (90% de acetato de etila/metanol) forneceu 378 (0,15 g, 32 % de rendimento) como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (br s, 1H); 9,63 (br s, 1H); 8,68 (dd, J = 2,7, 0,8, 1H); 8,48 (d, J = 5,5,

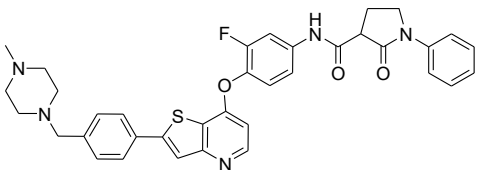
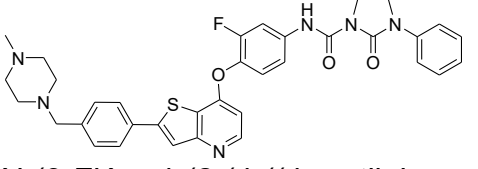
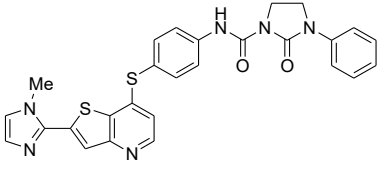
1H); 8,20 (dd, J = 8,6, 2,7, 1H); 8,05 (d, J = 7,6, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,86 (dd, J = 13,1, 2,3, 1H); 7,49 (t, J = 8,8, 1H); 7,42 (dd, J = 8,8, 1,4, 1H); 7,09-7,03 (m, 2H); 6,94 (dd, J = 8,8, 0,7, 1H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,61 (dd, J = 5,5, 1,0, 1H); 4,33 (t, J = 6,7, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 2,33 (t, J = 7,2, 2H); 2,13 (s, 6H); 1,84 (quint, J = 7,2, 2H). LRMS (M+H): 630,2.

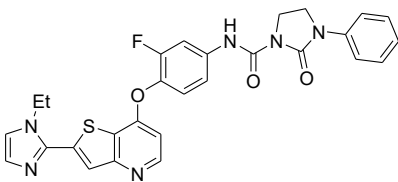
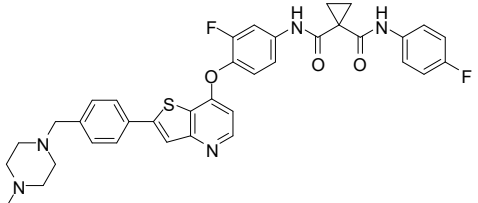
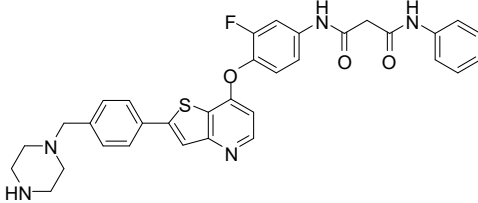
Tabela 18

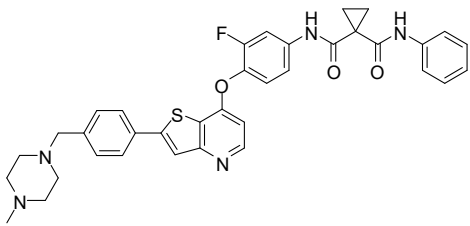
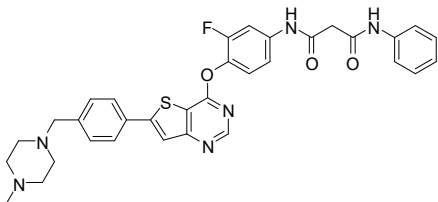
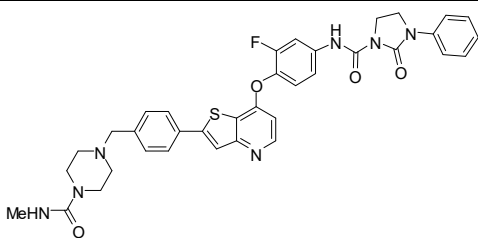
[00814] Compostos 381-395 (Exemplos 174-188)

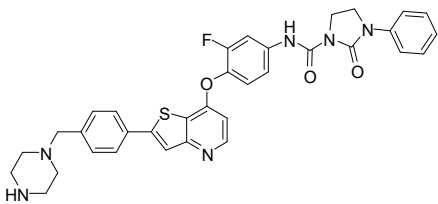
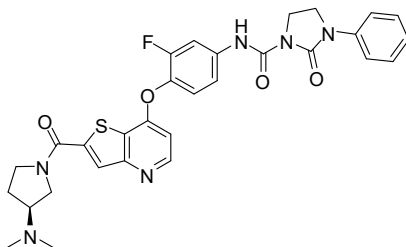
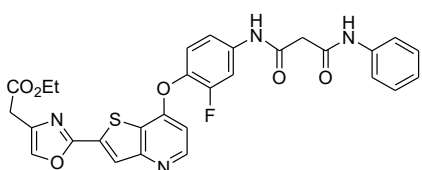
Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
381	174	 N1-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(3-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ DMSO) δ (ppm) 10,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,43 (m, 13H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z): 685,1 (M+H). (formiato)
382	175	 N1-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)malonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H); 10,29 (s, 2H); 8,48 (s, J = 5,5, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,87 (dd, J = 13,1, 2,4, 1H); 7,83 (d, J = 8,4, 2H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,49 (t, J = 8,8, 1H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,17-7,12 (m, 2H); 6,61 (dd, J = 5,5, 1,0, 1H); 3,53 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,45 (br s, 4H); ~2,5-2,25 (br s, 8 H); 2,15 (s, 6H). LRMS (M+H): 685,1.

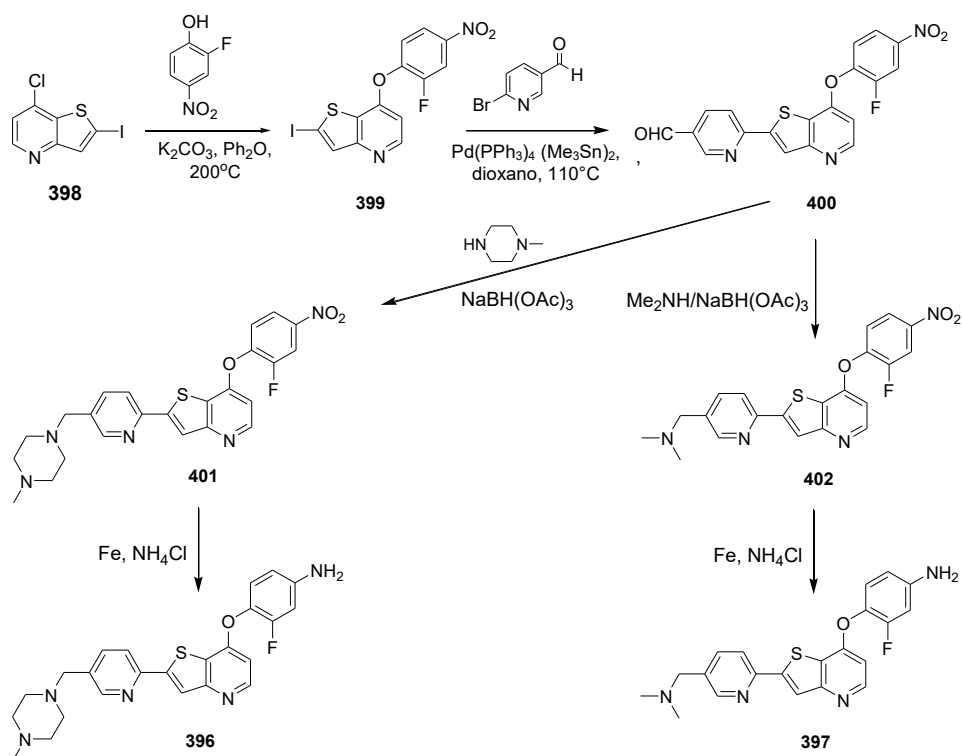
Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
383	176	 N-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H); 8,48 (d, J = 5,5, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,93-7,89 (m, 1H); 7,83 (d, J = 8,2, 2H); 7,67-7,64 (m, 2H); 7,52-7,46 (m, 2H); 7,43-7,36 (m, 4H); 7,16 (t, J = 7,2, 1H); 6,63 (dd, J = 5,5, 0,8, 1H); 3,94-3,86 (m, 2H); 3,78 (t, J = 8,4, 1H); 3,52 (s, 2H); 2,48-2,25 (m, 14 H); 2,14 (s, 3H); 2,12 (s, 3H). LCMS: (M+H) 693,1.
384	177	 N1-(3-Flúor-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-(4-fluorofenil)-N3-metilmalonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H); 8,47 (d, J = 5,5, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,83 (d, J = 8,2, 2H); 7,78 (dd, J = 13,1, 2,4, 1H); 7,46-7,40 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 3H); 6,60 (d, J = 5,1, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,21 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,50-2,20 (m, 12H); 2,14 (s, 3H); 2,13 (s, 3H). LRMS (M+H): 699,2

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
385	178	 N-(3-Fluor-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,70 (s, 1H); 8,49 (d, J = 5,3, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,93-7,89 (m, 1H); 7,84 (d, J = 8,2, 2H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,52-7,48 (m, 2H); 7,43-7,37 (m, 4H); 7,18-7,14 (m, 1H); 6,63 (dd, J = 5,5, 1,0, 1H); 3,95-3,89 (m, 2H); 3,78 (t, J = 9,0, 1H); 3,52 (s, 2H); 2,52-2,34 (m, 10H?); 2,25 (s, 3H). LRMS: (M+H) 636,1.
386	179	 N-(3-Fluor-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H); 8,49 (d, J = 5,5, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,87-7,82 (m, 3H); 7,62 (d, J = 7,6, 2H); 7,51-7,40 (m, 6H); 7,16 (t, J = 7,4, 1H); 6,62 (d, J = 5,5, 1H); 3,98-3,92 (m, 4H); 3,49 (s, 2H); 2,45-2,20 (m, 8H); 2,13 (s, 3H). LCMS: (M+H) 637,1.
387	180	 N-(4-(2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,60 (s, 1H); 8,48 (d, J = 5,1, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,73 (d, J = 8,4, 2H); 7,63-7,60 (m, 4H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,17 (t, J = 6,9, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, J = 5,1, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,97-3,93 (m, 4H). LRMS (M+H): 527,0.

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
388	181	 N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H); 8,53 (d, J = 5,3, 1H); 7,85 (dd, J = 12,9, 2,1, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,63 (d, J = 7,8, 2H); 7,52-7,40 (m, 5H); 7,17 (t, J = 7,4, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,70 (d, J = 5,5, 1H); 4,37 (q, J = 7,2, 2H); 3,97-3,93 (m, 4H); 1,42 (t, J = 7,2, 3H). LRMS (M+H): 543,2.
389	182	 N-(3-Fluor-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, CD ₃ OD): 8,42 (bs, 2H), 7,83 (dd, J = 2,3, 12,7 H, 1H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,14 (bs, 4 H), 2,66-2,80 (bs, 7 H), 1,63 (s, 4 H)
390	183	 N1-(3-Fluor-4-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-fenilmalonamida	¹ H RMN δ (ppm, CD ₃ OD): 10,57 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 3 H), 7,59 (dd, J = 8,6, 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (dd, J = 8,8, 9,0 Hz, 1 H), 7,41-7,44 (m, 3 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 6,61-6,62 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,73 (m, 4 H), 2,33 (m, 4 H).

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
391	184	 N-(3-Flúor-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, CD ₃ OD): 10,37 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,2, 13,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60-7,62 (m, 2 H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21-7,32 (m, 2 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 6,58-6,60 (m, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 2,22-2,42 (bs, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 1,46 (2s, 4 H).
392	185	 N1-(3-Flúor-4-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilóxi)fenil)-N3-fenilmalonamida	¹ H RMN δ (400 MHz, CD ₃ OD): 8,59 (s, 1 H), 8,45 (bs, 1 H), 7,80-7,87 (m, 4 H), 7,58-7,61 (m, 2 H), 7,51 (bd, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,16 (bs, 4 H), 2,66-2,80 (bs, 7 H).
393	186	 4-(4-(7-(2-Flúor-4-(2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,53 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,77-7,84 (m, 3 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,34 - 7,48 (m, 6 H), 7,12 (dd, J = 7,2, 7,4 Hz, 1), 6,58 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,36 (m, 1 H), 3,85 - 3,96 (m, 4 H), 3,47 (s, 2 H), 3,21 (bs, 4 H), 2,48 (d, J = 4,3 Hz, 3 H), 2,27 (bs, 4 H).

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
394	187	 N-(3-Flúor-4-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,58 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,83-7,88 (m, 3 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,41-7,52 (m, 6 H), 7,17 (dd, J = 7,2, 7,4 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,90 – 4,02 (m, 4 H), 3,47 (s, 2 H), 2,68 (m, 4 H), 2,30 (bs, 4H).
395	188	 (S)-N-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-3-fenilimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,60 (s, 1 H), 8,58 (dd, J = 1,8, 5,5 Hz, 1 H), 8,09, 8,03 (2s, 1 H), 7,85 (dd, J = 2,3, 13,0 Hz, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,45 (m, 4 H), 7,16 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,40 - 4,10 (m, 6 H), 3,20 - 3,40 (um sinal correspondente a 2H é impedido por um sinal residual de água), 2,55 (m, 1 H), 2,00 - 2,40 (m, 7 H), 1,53 - 1,58 (m, 1 H).
395a	188 a	 2-(2-(7-(2-Flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)oxazol-4-il)acetato de etila MG 89174	¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄) δ (ppm): 8,44 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 12,2 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,21 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0Hz). MS (m/z): (M+1) 575,0 (100 %)

Esquema 87

3-Flúor-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (396)

e

4-(2-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (397)

Etapa 1: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-iodotieno[3,2-b]piridina (399)

[00815] Uma mistura do cloreto 398 (Ragan J. A. et al., Organic Process Research e Development 2003, 7, 676-683) (7,0 g, 23,7 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (11,15 g, 3 eq, 71,1 mmols), K₂CO₃ (13,08 g, 4 eq, 94,8 mmols) em Ph₂O (30 mL) foi aquecida para 200°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com DCM, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi triturado com éter de dietila, para fornecer 399 (7,3 g, 74% de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional. MS (m/z): 417,0 (M+H).

Etapa 2: 6-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldeído (400)

[00816] Uma solução de 399 (1 g, 2,40 mmols) e 6-bromonicotinaldeído (450 mg, 2,40 mmols) em 1,4-dioxano (10 mL) foi tratada sequencialmente com bistrimetilestanho (500 µL, 787 mg, 2,40 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (270 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação foi então aquecida até o refluxo sob nitrogênio durante a noite, resfriada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando o gradiente 5%-10% de MeOH em DCM e subsequente trituração por MeOH, fornecendo 400 puro (494 mg, 52% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, J = 10,4 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,2 Hz), 8,20 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 5,5 Hz). MS (m/z): (M+1) 395,9.

Etapas 3: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridina (401)

[00817] Uma mistura de 400 (451 mg, 1,14 mmol) e 1-metilpiperazina (152 µL, 1,37 mmol) em DCM (7 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Ela foi então tratada com NaBH(OAc)₃ (340 mg, 1,60 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM (20 mL) e lavada com solução de NaHCO₃ saturada (20 mL). A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea usando o gradiente 30-50% de MeOH (com 2% de Et₃N) em EtOAc para fornecer 401 (308 mg, 52% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 480,0 (100%).

Etapas 3: 3-Flúor-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (396)

[00818] A uma solução de 401 (306 mg, 0,64 mmol) e NH₄Cl (30 mg, 0,54 mmol) em 2:1 de EtOH/água (10,5 mL) foi adicionado pó de

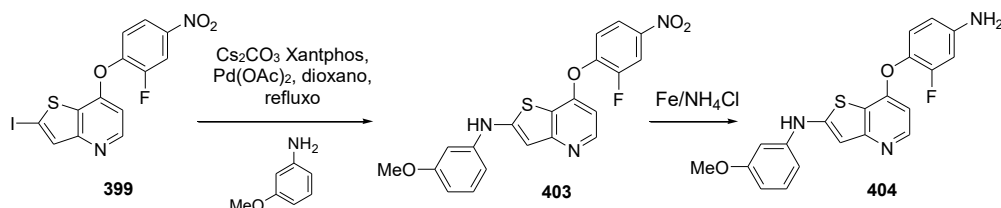
ferro (304 mg, 5,43 mmols) e a suspensão foi aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer o composto do título 396, que foi usado sem outra purificação (343 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 450,0 (100%).

Etapa 4: 1-(6-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (402)

[00819] Uma mistura de 400 (360 mg, 0,91 mmol) e dimetilamina (2M de solução de THF, 550 μ L, 1,09 mmol) em DCM (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Ela foi então tratada com NaBH(OAc)₃ (270 mg, 1,27 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM (30 mL) e lavada com solução de NaHCO₃ saturada (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea usando o gradiente 10-30% de MeOH em DCM como um eluente, para fornecer o composto do título 402 (321 mg, 83% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 425,1 (100%).

Etapa 5: 4-(2-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluoroanilina (397)

[00820] A uma solução de 402 (308 mg, 0,72 mmol) e NH₄Cl (33 mg, 061 mmols) em 2:1 de EtOH/água (9 mL) foi adicionado pó de ferro (345 mg, 6,17 mmols) e a suspensão foi aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer o composto do título 397 (350 mg, produção quantitativa), que foi usado sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 395,1 (100%).

Esquema 88

7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (404)

Etapa 1: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (403)

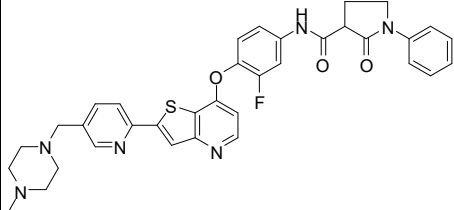
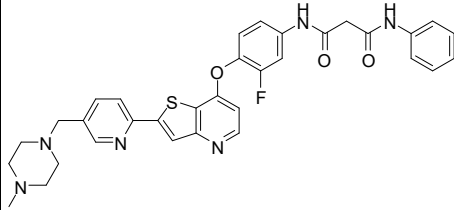
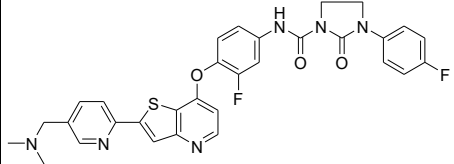
[00821] Uma solução de 399 (Esquema 87) (700 mg, 1,68 mmol), Cs_2CO_3 (1,12 g, 3,43 mmols), 3-metoxianilina (190 μL , 206 mg, 1,68 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (70 mg, 0,17 mmol) e Xantphos (1,43 g, 2,52 mmols) (*J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6019-6022) em dioxano (15 mL) foi aquecida até o refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi resfriada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea usando 80% de EtOAc em hexanos como o eluente, para fornecer 403 (408 mg, 59% de rendimento). MS (m/z): (M+1) 412,0 (100%).

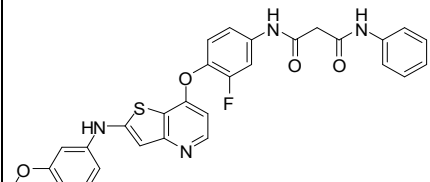
Etapa 2: 7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (404)

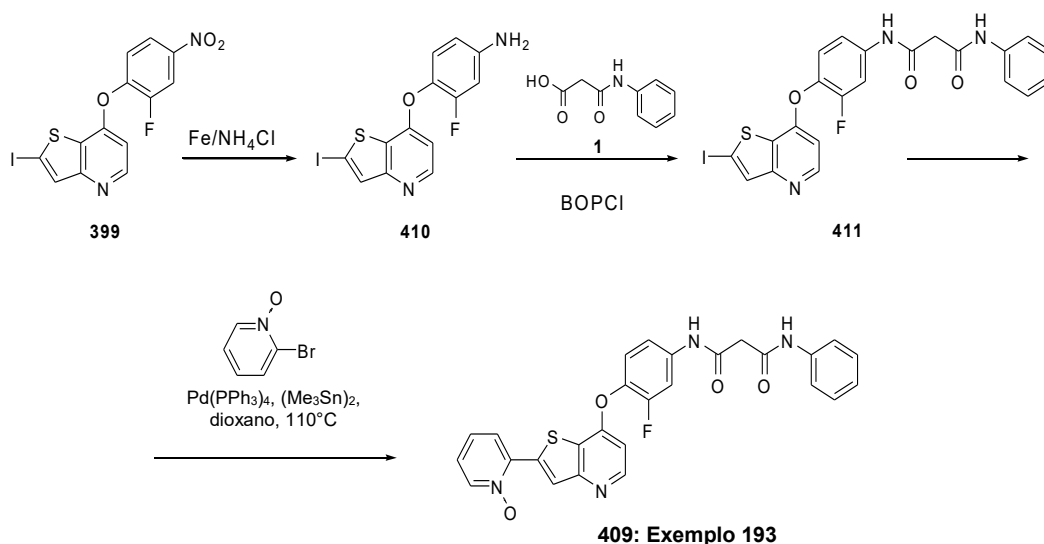
[00822] A uma solução de 403 (408 mg, 0,99 mmol) e NH_4Cl (45 mg, 0,84 mmol) em 2:1 de EtOH/água (15 mL) foi adicionado pó de ferro (472 mg, 8,43 mmols) e a suspensão foi aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer 404 (278 mg, 74% de rendimento), que foi usado sem outra purificação. MS (m/z): (M+1) 382,0 (100%).

Tabela 19

[00823] Compostos 405-410 (Exemplos 189-192) preparados das aminas 396, 397 e 404

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
405	189	 N-(3-Flúor-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,72 (s, 1H), 8,52 (br.s., 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 8,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,39 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,77 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 3,52 (s, 2H), 2,2-2,5 (m, 10H), 3,12 (s, 3H) MS (m/z): (M+1) 637,1 (100%).
406	190	 N1-(3-Flúor-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-fenilmalonamida	¹ H RMN δ (400 MHz, CD ₃ OD): 8,51 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,8 (m, 2H), 7,55 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,09 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,56 (s, 2H), 2,3-2,7 (m, 8H), 2,27 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 611,1 (100%).
407	191	 N-(4-(2-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxamida	¹ H RMN δ (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,55 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,95 (s, 2H), [3,4 (4H)], 2,17 (s, 6H) MS (m/z): (M+1) 601,3 (100%)

Comp	Ex	Estrutura	Caracterização
408	192	 N1-(3-Fluor-4-(2-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N3-fenilmalonamida	¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄): 8,15 (br.s, 2H), 7,79 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 12,3 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,09 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,85 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 8,3 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 543,0 (100%).

Esquema 89**Exemplo 193**

1-Óxido de 2-(7-(2-fluor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina (409)

Etapas1: 3-Fluor-4-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)anilina (410)

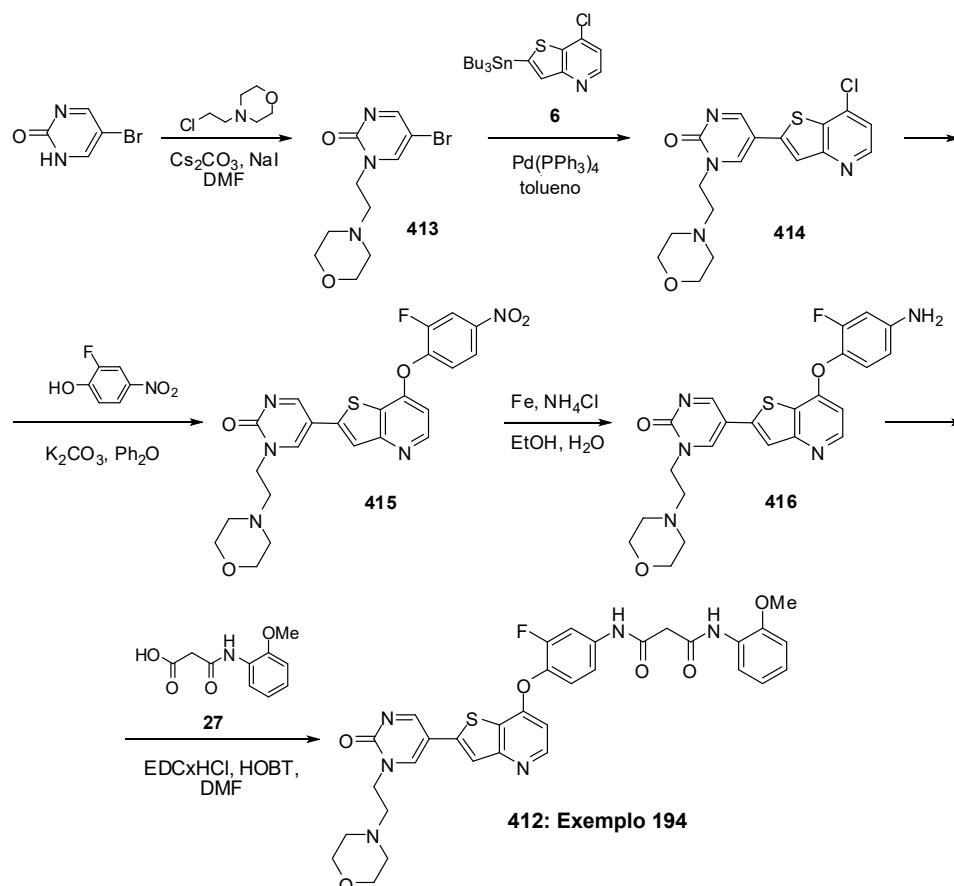
[00824] A uma solução de 399 (2 g, 4,81 mmols) e NH₄Cl (220 mg, 4,08 mmols) em 2:1 de EtOH/água (75 mL) foi adicionado pó de ferro (2,28 g, 40,8 mmols) e a suspensão foi aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer 410 (1,85 g, 100% de rendimento), que foi usado sem outra purificação MS. (m/z): (M+1) 386,8 (100%).

Etapas 2: N¹-(3-Fluor-4-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (411)

[00825] Uma solução de ácido 1 (465 mg, 2,59 mmols) e BOPCl (666 mg, 2,59 mmols) foi misturada em DCM (5 mL) a 0°C e agitada na mesma temperatura durante 15 minutos. A mistura de reação foi então tratada com uma solução de 410 (500 mg, 1,29 mmol) e *i*Pr₂NEt (1,3 mL, 1 g, 7,79 mmols) em DCM (5 mL) a 0°C e deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída em DCM (30 mL), lavada com solução de NaHCO₃ saturada (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea usando o gradiente 75-100% de EtOAc em hexanos como um eluente, para fornecer 411 (382 mg, 54% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,33 (d, 5,7 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 12,3 Hz), 7,54 (m, 5H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,09 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,51 (s, 2H), 7,75 (s, 1H). MS (m/z): (M+1) 547,9 (100%).

Etapas 3: 1-Óxido de 2-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina (409)

[00826] Uma solução de 411 (45 mg, 0,08 mmol), N-óxido de 4-bromopiridina (250 mg, 1,43 mmol), bistrimetilestanho (26 µL, 40 mg, 0,12 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) em dioxano (1 mL) foi aquecida até o refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi resfriada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea usando o gradiente 5-10% de MeOH em DCM como um eluente, para fornecer 409 (11 mg, 27% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,71 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,6 (m, 3H), 8,04 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 12,3 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,75 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 515,0 (100%).

Esquema 90Exemplo 194

*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-di-hidropirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (412)

Etapas 1: 5-Bromo-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2 (1*H*)-ona (413)

[00827] A uma solução de 5-bromo-2-hidroxipirimidina (1,00 g, 5,75 mmols) em DMF (19 mL) foram adicionados iodeto de sódio (1,29 g, 8,6 mmols), carbonato de cério (4,68 g, 14,4 mmols), cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,18 g, 6,32 mmols) e a mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 2,5 horas. A solução foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo com gradiente de metanol (5-15%) em diclorometano para fornecer o composto do título 413 (1,29 g, 78% de rendimento). MS (*m/z*): 288,1 (50%) (*M*+*H*), 290,0 (50%) (*M*+*H*). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,61 (d, *J* = 3,3Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 3,3Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,9Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 4,5Hz, 4H), 2,57 (t, *J* = 6,1Hz, 2H), 2,45-2,39

(m, 4H).

Etapa 2: 5-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2 (1H)-ona (414)

[00828] A uma solução do derivado de tributilestano 6 (1,88 g, 4,1 mmols) (Esquema 2) em tolueno (39 mL) foram adicionados 5-bromo-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2-(1H)-ona (413, 1,29 g, 4,5 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (474 mg, 0,41 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 16 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado em hexanos, então triturado em EtOAc para produzir o composto do título 414 (236 mg, 15% de rendimento). MS (m/z): 377,0 (M+H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,18 (d, J = 3,5Hz, 1H), 8,76 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,1Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,5Hz, 4H), 2,64 (t, J = 5,9Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, 4H).

Etapa 3: 5-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2 (1H)-ona (415).

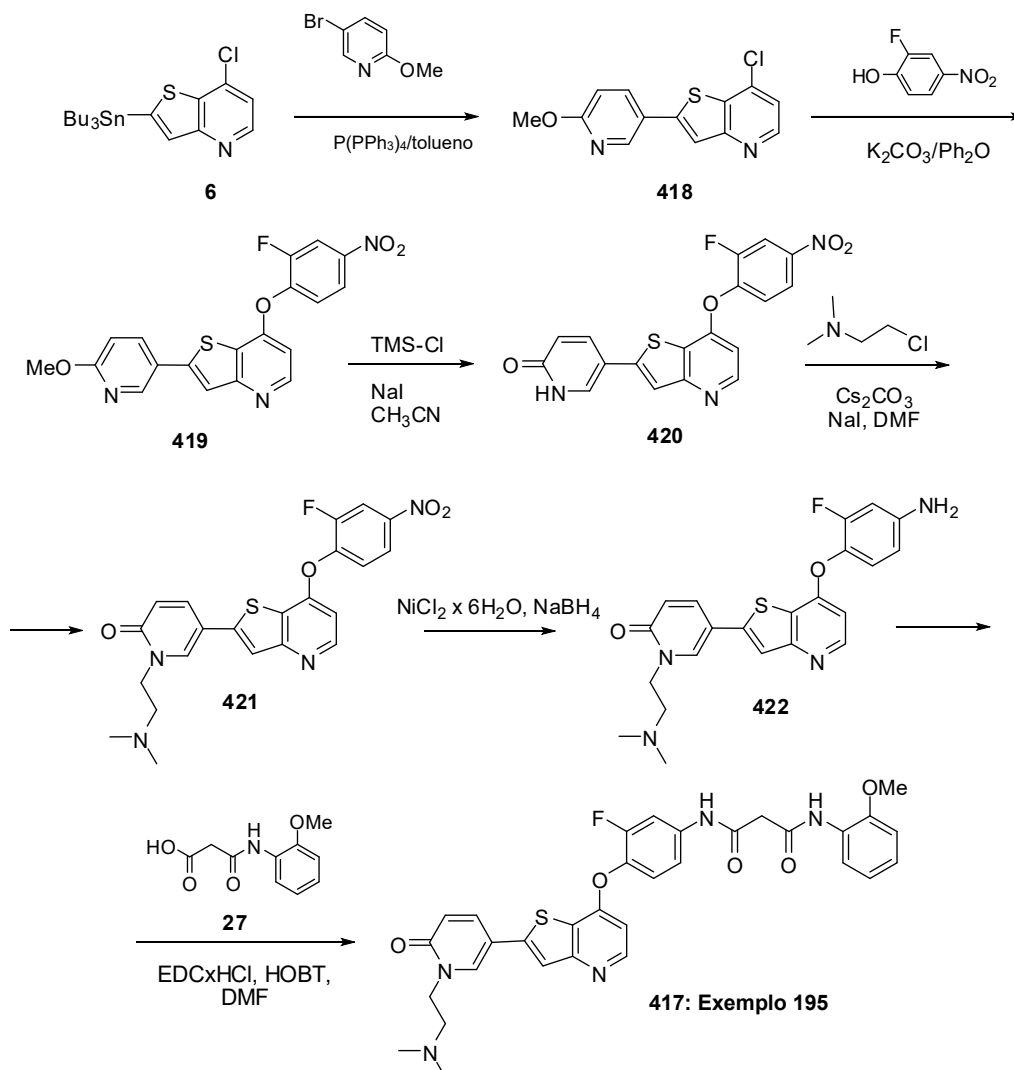
[00829] A uma solução da piridona 414 (236 mg, 0,63 mmol) em Ph₂O (1,3 mL) foram adicionados 2-flúor-4-nitrofenol (197 mg, 1,26 mmol) e K₂CO₃ (173 mg, 1,26 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C durante 1 hora, em seguida a 180 °C durante 2 horas, resfriada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com um gradiente de metanol (2-10%) em diclorometano para fornecer o composto do título 415 (81 mg, 26% de rendimento). MS (m/z): 498,0 (M+H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,16 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,66 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,3Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 10,2,5Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,6Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,5Hz, 2H), 3,58-3,43 (m, 4H), 2,59 (t, J = 5,5Hz, 2H), 2,50-2,41 (m, 4H).

Etapa 4: 5-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2 (1H)-ona (416)

[00830] A uma solução do composto 415 (81 mg, 0,16 mmol) em etanol (1 mL) e água (0,5 mL) foram adicionados NH_4Cl (9 mg, 0,16 mmol) e pó de ferro (73 mg, 1,30 mmol). A mistura foi agitada a 80°C durante 45 minutos, filtrada através de celite, e o solvente foi evaporado para fornecer o composto do título (416). MS (m/z): 468,1 (M+H).

Etapa 5: N^1 -(3-Flúor-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-ilóxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (412)

[00831] A uma solução da amina 416 (0,16 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados ácido 27 (38 mg, 0,18 mmol), HOBT (24 mg, 0,18 mmol) e EDC x HCl (46 mg, 0,24 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com gradiente de metanol (0-5%) em diclorometano, seguido por purificação por HPLC preparativa com gradiente de metanol (20-100%) em água para fornecer o composto do título 412 (14 mg, 13% de rendimento). MS (m/z): 659,1 (M+H). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,16 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 13,2,3Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,0Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,67 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 4H), 2,63 (t, J = 5,5Hz, 2H), 2,46-2,42 (m, 4H).

Esquema 91Exemplo 195

N^1 -(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (417)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina (418)

[00832] A uma solução de derivado de tributilestanho 6 (2,00g, 4,36 mmols) (Esquema 91) em tolueno (10 mL) foi adicionado $Ph(PPh_3)_4$ (0,503 g, 0,436 mmol) seguido por 5-bromo-2-metoxipiridina (0,62 mL, 4,8 mmols). Gás de nitrogênio foi borbulhado diretamente dentro de uma mistura de reação durante 30 minutos antes dela ser aquecida até o refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado amarelo foi coletado por

filtração e lavado com hexanos. O material foi então novamente purificado por cromatografia instantânea (eluente 20 a 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título 418 como um sólido branco macio (0,752g, 62% de rendimento). MS (m/z): 277,0 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina (419)

[00833] Uma suspensão de 418 (0,638 g, 2,31 mmols), 2-flúor-4-nitrofenol (0,725 g, 4,61 mmols) e carbonato de potássio (0,638 g, 4,61 mmols) em éter de difenila (6 mL) foi aquecida para 170 °C durante 8 horas em um tubo de pressão. A solução escura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ e então filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente 100% de hexanos a 50/50 de acetato de etila/hexanos) para produzir o composto do título 419 como um sólido amarelo (0,395 g, 43% de rendimento). MS (m/z): 398,0 (M+H).

Etapa 3: 5-(7-(2-Flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2 (1*H*)-ona (420)

[00834] A um frasco contendo uma suspensão de 419 (0,299 g, 0,753 mmol) em acetonitrila (8 mL) foi adicionado clorotrimetilsilano (0,095 mL, 0,748 mmol) seguido por iodeto de sódio (0,112 g, 0,748 mmol). A mistura foi então aquecida para entre 70 a 100 °C durante 24 horas. Durante este tempo mais quatro porções de clorotrimetilsilano (0,095 mL cada porção) e iodeto de sódio (0,112 g cada porção) foram adicionadas. A mistura de reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com NH₄OH e água, e secado para fornecer o composto do título 420 como um sólido marrom (0,283g, 98%). MS (m/z): 384,0 (M+H), 406,0 (M+Na).

Etapa 4: 1-(2-(Dimetilamino)etil)-5-(7-(2-flúor-4-nitrofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2 (1*H*)-ona (421)

[00835] A piridinona 420 (0,283g, 0,739 mmol), 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (0,128 g, 0,887 mmol), carbonato de cézio (0,547 g, 1,68 mmol) e iodeto de sódio (0,132 g, 0,88 mmol) foram aquecidos em DMF (10 mL) a 70 °C durante 3 dias. Uma porção adicional de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (64 mg, 0,44 mmol) e carbonato de cézio (0,289 g, 0,887 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida por mais 8 horas, resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água (50 mL) e 5% de etanol/diclorometano. A fase orgânica foi coletada, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi então purificado por cromatografia de sílica-gel usando uma coluna Biotage de 25M e um gradiente de 3 a 20% de metanol em diclorometano com 1% de ácido acético, para fornecer o composto do título 421 como um material sólido (0,108 g, 32% de rendimento). MS (*m/z*): 228,0 (/2), 455,0 (M+H), 477,0 (M+Na).

Etapa 5: 5-(7-(4-Amino-2-fluorofenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2 (1*H*)-ona (422)

[00836] A uma solução do composto nitro 421 (0,103 g, 0,227 mmol) em metanol (2 mL) e THF (2 mL) a 0°C foi adicionado hexahidrato de cloreto de níquel (0,162 g, 0,681 mmol) seguido por boroidreto de sódio (28 mg, 0,749 mmol). Após uma hora de agitação a 0°C outra porção de hexahidrato de cloreto de níquel (0,108 g, 0,458 mmol) e boroidreto de sódio (19 mg, 0,50 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 5 horas antes de ela ser concentrada e tratada com HCl(aq) a 1N e diclorometano. A mistura foi agitada durante 10 minutos e em seguida basificada para pH 10 pela adição de NH₄OH. A solução basificada foi então extraída com diclorometano. O extrato foi seco sobre Na₂SO₄

anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluir um gradiente de 10 a 100% de metanol em acetato de etila) para fornecer o composto do título 422 como sólido amarelo (26 mg, 27% de rendimento). MS (m/z): 425,0 (M+H).

Etapa 6: N^1 -(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (417)

[00837] A uma solução de composto 422 (25 mg, 0,059 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado o ácido 27 (25 mg, 0,12 mmol), hidroxibenzotriazol (11 mg, 0,071 mmol), então EDC (23 mg, 0,12 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas antes da adição de NaHCO_3 saturado (8 mL). A mistura foi então extraída com diclorometano; O extrato foi seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi então purificado por cromatografia instantânea (eluir um gradiente de 0 a 20% metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título 417 como um sólido branco (19 mg, 53% de rendimento). ^1H RMN: (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 8,28 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,8, 9,6\text{Hz}$, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J = 9,6\text{Hz}$, 1H), 4,05 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H), 2,47 (s, 6H). MS (m/z): 308,5 (/2), 616,1 (M+H).

[00838] Os seguintes compostos et al. compostos descritos aqui, e os compostos descritos nos Exemplos de ensaio abaixo, são preparados essencialmente de acordo com os procedimentos delineados nos Esquemas, diagramas, exemplos e preparações mencionados aqui.

Tabela 20

Exemplo	Composto nº	Nome do Composto
1	5a	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
2	5b	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
3	5c	<i>N</i> ¹ -{3-Flúor-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi]-fenil}- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
4	5d	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
5	5e	<i>N</i> ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
6	5f	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
7	5g	(<i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
8	28a	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
9	28b	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
10	28c	<i>N</i> ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
11	30a	<i>N</i> ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-fluorofenil)malonamida
12	30b	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -(2-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -(2-fluorofenil)malonamida
13	32	<i>N</i> ¹ -(3-flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
14	34	<i>N</i> -{3-Flúor-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi]-fenil}- <i>N</i> ¹ -piridin-4-il-malonamida
15	36	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(pirrolidin-3-il)malonamida

Exemplo	Composto nº	Nome do Composto
16	38	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
17	40	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)-2-metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
18	41	<i>N</i> -{3-Flúor-4-[2-(3-metil-3 <i>H</i> -imidazol-4-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi]-fenil}- <i>N'</i> -piridin-3-il-malonamida
19	43	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(piperidin-4-il)malonamida
20	45	<i>Éster de piperidin-4-ila de ácido N</i> -{3-flúor-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico
21	47	<i>Éster de fenila de ácido N</i> -{3-flúor-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi]-fenil}-malonâmico
22	48	<i>N</i> ¹ -(3-Flúor-4-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-ilóxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida

Composições Farmacêuticas

[00839] Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece farmaceutical composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF de acordo com a presente invenção e um veículo, excipiente, ou diluente farmaceuticamente aceitável. Composições da presente invenção podem ser formuladas por qualquer método bem conhecido na técnica e podem ser preparadas para administração por qualquer via, incluindo, sem limitação, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal ou intrarretal. Em certas modalidades preferidas, composições da presente invenção são administradas intravenosamente em uma instalação de hospital. Em certas outras modalidades preferidas, a administração pode preferivelmente ser por via oral.

[00840] As características do veículo dependerão da via de administração. Como empregado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa um material não tóxico que é compatível com um sistema biológico tal como uma célula, cultura celular, tecido, ou organismo, e que não interfere com a eficácia da atividade biológica do(s) ingrediente(s) ativos. Desse modo, as composições de acordo com a presente invenção podem conter, em adição, inibidor, diluentes, cargas, sais, tampões, estabilizantes, solubilizantes, et al. materiais bem conhecidos na técnica. A preparação de formulações farmaceuticamente aceitáveis é descrita, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[00841] Como empregado aqui, o termo sais farmaceuticamente aceitáveis refere-se a sais que retêm a atividade biológica desejada dos compostos acima identificados e exibem mínimos ou nenhum efeito toxicológico indesejado. Exemplos de tais sais incluem, porém não são limitados a, sais formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e similares), 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 palmítico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido poligalacturônico. Os compostos podem também ser administrados como 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 contra-íon, incluindo cloreto, brometo, iodeto, --O-alquila, toluenossulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, ou

carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartarato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benziloato, e difenilacetato).

[00842] O composto ativo é incluído no veículo 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 dos derivados farmaceuticamente aceitáveis podem ser calculadas com base no peso do composto origem a ser liberado. Se o derivado exibe atividade por si mesmo, a dosagem eficaz pode ser estimada como acima, usando o peso do derivado, ou por outro método conhecido por aqueles versados na técnica.

Inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF

[00843] Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece método de inibir a sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF em uma célula, compreendendo contatar uma célula em que a inibição de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF é desejada com um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF de acordo com a presente invenção. Por que os compostos da presente invenção inibem a sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF, eles são instrumentos de pesquisa úteis para estudo *in vitro* do papel de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF em processos biológicos.

[00844] Preferivelmente, o método de acordo com o quarto aspecto da presente invenção causa uma inibição de proliferação celular das células contatadas. A frase "inibição de proliferação celular" é usada para denotar uma capacidade de um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF para retardar o

crescimento de células contatadas com o inibidor quando comparado com as células não contatadas. Uma avaliação da proliferação celular pode ser feita por contagem das células contatadas e não-contatadas empregando-se uma Contadora de Células Coulter (Coulter, Miami, Fla.) ou um hemacitômetro. Onde as células estão em um crescimento sólido (por exemplo, um tumor sólido ou órgão), uma tal avaliação da proliferação celular pode ser feita avaliando-se o crescimento com compasso de calibre e comparando-se o tamanho do crescimento de células contatadas com as células não-contatadas.

[00845] Preferivelmente, o crescimento de células contatadas com o inibidor é retardado em pelo menos 50% quando comparado ao crescimento de células não-contatadas. Mais preferivelmente, a proliferação celular é inibida em 100% (isto é, as células contatadas não aumentam em número). Mais preferivelmente, a frase "inibir a proliferação celular " inclui uma redução no número ou tamanho de células contatadas, quando comparadas às células não-contatadas. Desse modo, um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF de acordo com a presente invenção que inibe a proliferação celular em uma célula contatada pode induzir a célula contatada a sofrer retardo de crescimento, a sofrer interrupção do crescimento, a sofrer morte celular programada (isto é, a apoptose), ou a sofrer morte celular necrótica.

[00846] Em algumas modalidades preferidas, a célula contatada é uma célula neoplásica. O termo "célula neoplásica" é usada para denotar uma célula que mostra crescimento celular aberrante. Preferivelmente, o crescimento celular aberrante de uma célula neoplásica é crescimento celular aumentado. Uma célula neoplásica pode ser uma célula hiperplásica, uma célula que mostra uma falta de inibição de contato de crescimento *in vitro*, uma célula de tumor benigno que é incapaz de metástase *in vivo*, ou uma célula de câncer

que é capaz de metástase *in vivo* e que pode recorrer após remoção experimentada. O termo "tumorigênese" é usado para denotar a indução de proliferação celular que induz ao desenvolvimento de um crescimento neoplásico.

[00847] Em algumas modalidades preferidas, a célula contatada é em um animal. Desse modo, a presente invenção fornece a método para tratamento de uma doença proliferativa ou condição em um animal, compreendendo administrar a um animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF da presente invenção. Preferivelmente, o animal é um mamífero, mais preferivelmente um mamífero domesticado. Mais preferivelmente, o animal é um ser humano.

[00848] O termo "doença proliferativa ou condição celular " é entendida referir-se a qualquer condição caracterizada por crescimento celular aberrante, preferivelmente proliferação celular anormalmente aumentada. Exemplos de tais doenças proliferativas ou condições celulares tratáveis por inibição e tratamento, incluem, porém não são limitados a câncer. Exemplos de tipos particulares de câncer incluem, porém não são limitados a câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer retal, câncer de bexiga, leucemia e câncer renal. Em modalidades particularmente preferidas, a presente invenção fornece um método para inibir a proliferação de célula neoplásica em um animal compreendendo administrar a um animal tendo pelo menos uma célula neoplásica presente em seu corpo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de sinalização de receptor de VEGF e sinalização de receptor de HGF da presente invenção.

EXEMPLOS DE ENSAIO

Exemplo de Ensaio 1

Inibição de Atividade de c-met e VEGF

[00849] Os seguintes protocolos foram usados para ensaiar os compostos da presente invenção.

Ensaio de Tirosina cinase *In Vitro* Receptora (KDR de receptor de c-Met/HGF e receptor de VEGF)

[00850] Estes testes avaliam a capacidade de compostos para inibir a atividade enzimática de receptor de c-Met/HGF humano recombinante e atividade enzimática de receptor de VEGF.

[00851] Um cDNA de 1,3-kb correspondendo ao domínio intracelular de c-Met ou c-Met IC (Número de acesso Genbank NP000236-1 aminoácido 1078 a 1337) foi clonado nos sítios BamHI/XhoI do vetor pBlueBacHis2A (Invitrogen) para a produção de uma versão rotulada por histidina daquela enzima. Este constructo foi usado para gerar baculovírus recombinante usando o sistema Bac-N-Blue® de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen).

[00852] A proteína c-Met IC foi expressa em células Hi-5 (*Trichoplusia Ni*) em infecção com constructo de baculovírus recombinante. Em síntese, as células Hi-5 desenvolvidas em suspensão e mantidas em meio livre de soro (Sf900 II suplementado com gentamicina) em uma densidade celular de cerca de 2×10^6 células/mL foram infectadas com as viroses acima mencionadas em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,2 durante 72 horas em 27°C com agitação a 120 rpm em uma agitadora giratória. As células infectadas foram coletadas por centrifugação a 398 g durante 15 minutos. Os péletes celulares foram congelados a -80°C até a purificação ser realizada.

[00853] Todas as etapas descritas em extração celular e purificação foram realizadas a 4°C. Os péletes celulares Hi-5 congelados infectados com o baculovírus recombinante de C-Met IC foram descongelados e suavemente ressuspensos em Tampão A (20 mM de

Tris pH 8,0, glicerol a 10%, 1 µg/ mL de pepstatina, 2 µg/mL de Aprotinina e leupeptina, 50 µg/mL de PMSF, 50 µg/ mL de TLCK e E64 a 10 µM, DTT a 0,5 mM e Levamisol a 1 mM) usando 3 mL de tampão por grama de células. A suspensão foi homogeneizada por Dounce, após o que ela foi centrifugada a 22500 g, 30 minutos, 4°C. O sobrenadante (extrato celular) foi usado como material de partida para purificação de c-Met IC.

[00854] O sobrenadante foi carregado sobre uma coluna QsefaroseFF (Amersham Biosciences) equilibrada com Tampão B (Tris a 20 mM pH 8,0, de glicerol a 10%) suplementado com NaCl a 0,05 M. Seguindo um volume de coluna dez (CV) lavar com tampão de equilíbrio, proteínas de ligação foram eluídas com um gradiente linear de sal 5 CV abrangendo de 0,05 a NaCl a 1M em Tampão B. Tipicamente, a condutividade de frações selecionadas classificou-se entre 6,5 e 37 mS/cm. Este eluato de Qsefarose teve uma concentração de NaCl estimada de 0,33M e foi suplementado com uma solução de NaCl a 5M a fim de aumentar a concentração de NaCl a 0,5M e também com uma solução de Imidazol a 5M (pH 8,0) para obter uma concentração de imidazol final de 15mM. Este material foi carregado sobre uma coluna de afinidade HisTrap (GE Healthcare) equilibrada com Tampão C (50 mM a NaPO₄ pH 8,0, NaCl a 0,5M, glicerol a 10%) suplementada com 15 mM de imidazol. Após uma lavagem de 10 CV com tampão de equilíbrio e uma lavagem de 8 CV com tampão C + 40 mM de imidazol, proteínas ligadas foram eluídas com um gradiente linear de 8 CV (15 a 500 mM) de imidazol em tampão C. Frações enriquecidas com C-Met IC desta etapa de cromatografia foram agrupadas com base em análise de SDS-PAGE. Este lago de enzima sofreu permuta de tampão usando coluna PD-10 (GE Healthcare) contra o tampão D (HEPES a 25 mM pH 7,5, NaCl a 0,1M, glicerol a 10% e β-mercaptoetanol a 2 mM). As concentrações

de preparações de proteína C-Met IC finais foram de cerca de 0,5 mg/mL com pureza de aproximadamente 80%. Os estoques de proteína c-Met IC purificadas foram suplementados com BSA a 1 mg/mL, aliquotados e congelados a -80°C antes do uso em ensaio enzimático.

[00855] No caso de KDR de receptor de VEGF um cDNA de 1,6-kb correspondendo ao domínio catalítico de VEGFR2 ou KDR (número de acesso Genbank AF035121 amino ácido 806 a 1356) foi clonado no sítio Pst I do vetor pDEST20 Gateway (Invitrogen) para a produção de uma versão rotulada por GST daquela enzima. Este constructo foi usada para gerar baculovírus recombinante usando o sistema Bac-to-Bac® de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen).

[00856] A proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ foi expressa em células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) em infecção com constructo de baculovírus recombinante. Em síntese, células Sf9 desenvolvidas em suspensão e mantidas em meio livre de soro (Sf900 II suplementado com gentamicina) em uma densidade celular de cerca de 2×10^6 células/mL foram infectadas com as virose acima mencionada em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1 durante 72 horas a 27°C com agitação a 120 rpm em uma agitadora giratória. As células infectadas foram coletadas por centrifugação a 398 g durante 15 minutos. Os péletes celulares foram congelados a -80°C até a purificação ser realizada.

[00857] Todas as etapas descritas em extração e purificação celular foram realizadas a 4°C. Os péletes de célula Sf9 congelados infectados com o baculovírus recombinante GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ foram descongelados e suavemente ressuspensas em Tampão A (PBS pH 7,3 suplementado com 1 µg/ mL de pepstatina, 2µg/mL de aprotinina e leupeptina, 50 µg/mL de PMSF, 50 µg/mL de TLCK e 10 µM de E64 e 0,5 mM de DTT) usando 3 mL de tampão por grama de células. A

suspensão foi homogeneizada por Dounce e 1% de Triton X-100 foi adicionado ao homogeneizado, após o que ele foi centrifugado a 22500 g, 30 minutos, 4°C. O sobrenadante (extrato celular) foi usado como material de partida para purificação de GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆.

[00858] O sobrenadante foi carregado sobre uma coluna de GST-agarose (Sigma) equilibrada com PBS pH 7,3. Seguindo um volume de coluna quatro (CV) lavar com PBS pH 7,3 + 1% de Triton X-100 e 4 CV de lavagem com tampão B (Tris a 50 mM pH 8,0, 20% de glicerol e NaCl a 100 mM), as proteínas ligadas foram eluídos na etapa com 5 CV de tampão B suplementado com DTT a 5 mM e glutathione a 15 mM de glutação. As frações enriquecidas com GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ desta etapa de cromatografia foram agrupadas com base em traço de U.V., isto é, frações com O.D.₂₈₀ elevado. As concentrações de preparações de proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ final foram de cerca de 0,7 mg/mL com pureza de aproximadamente 70%. Os estoques de proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ purificada foram aliquotados e congelados a -80°C antes do uso em ensaio enzimático.

[00859] Inibição de receptor de c-Met/HGF e VEGFR/KDR foi avaliada em um ensaio DELFIA® (Perkin Elmer). O substrato poli(Glu₄,Tyr) foi imobilizado sobre placas de 96 cavidades de poliestireno de ligação elevada pretas. As placas revestidas foram lavadas e armazenadas a 4 °C. Durante o ensaio, enzimas foram pré-incubadas com inibidor e Mg-ATP sobre gelo em placas de 96 cavidades de polipropileno durante 4 minutos, e em seguida transferidas para as placas revestidas. A reação de cinase subsequente ocorre a 30 °C durante 10 a 30 minutos. As concentrações de ATP no ensaio foram de 10 uM para C-Met (5X o K_m) e 0,6 uM para VEGFR/KDR (2X o K_m). A concentração de enzima foi de 25 nM (C-Met) ou 5 nM (VEGFR/KDR). Após incubação, as reações de cinase foram extinguidas com EDTA e as placas foram

lavadas. O produto fosforilado foi detectado por incubação com MoAb antifosfotirosina rotulado por Európio. Após lavar as placas, MoAb ligado foi detectado por fluorescência resolvida com o tempo em uma leitora Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Os compostos foram avaliados em uma faixa de concentrações e IC₅₀'s (concentração de compostos fornecendo 50% de inibição de atividade enzimática) foram determinados.

Ensaio com base em fosforilação de C-Met

[00860] Este teste avalia a capacidade de compostos inibirem a autofosforilação estimulada por HGF do próprio receptor de c-Met/HGF em um sistema de célula total.

[00861] A linhagem celular MNNGHOS expressando a proteína de fusão TPR-MET foi adquirida de ATCC. O TPR-MET é o produto de uma translocação cromossômica colocando o locus de TPR sobre o cromossoma 1 a montante do gene MET no cromossoma 7 codificando para seu domínio catalítico de região citoplásmica. A dimerização da oncoproteína TRP-Met de M_r 65.000 através de um dispositivo de fecho de leucina codificado pela porção de TPR induz à ativação constitutiva da met cinase. A autofosforilação constitutiva ocorre em resíduos Tyr361/365/366 de TPR-Met. Estes resíduos são homólogos a Tyr1230/1234/1235 de MET que torna-se fosforilado em dimerização do receptor em ligação de HGF.

[00862] Inibidor de c-Met formulado como estoques de 30 mM em DMSO. Para tratamentos de MNNGHOS, células, compostos foram adicionados aos meios de cultura de tecido em doses indicadas durante 3 horas antes da lise celular. As células foram lisadas em tampão de lise gelado contendo HEPES a 50 mM (pH 7,5), NaCl a 150 mM, MgCl₂ a 1,5 mM, 10 % de glicerol, 1 % Triton X-100, cloridrato de fluoreto de 4-(2-aminoetil)benzenossulfonila a 1 mM, ortovanadato de sódio a 200 µM, fluoreto de sódio a 1 mM, 10 µg/mL de leupeptina, 10

µg/mL de aprotinina/mL, 1 µg/mL de pepstatina e 50 µg/mL cloridrato Na-p-Tosil-L-lisina clorometil cetona.

[00863] Os lisados foram separados em 5-20% de PAGE-SDS e imunomanchas foram realizadas usando membranas de difluoreto de polivinilideno Immobilon P (Amersham) de acordo com as instruções do fabricante para manipulação. As manchas foram lavadas em solução salina tamponada por Tris com 0,1% de detergente Tween 20 (TBST). Tyr361/365/366 de TPR-Met foram detectados com anticorpos de coelho policlonais contra Met fosforilado por tirosina (Biosource International) e peroxidase de rábano silvestre anticoelho de anticorpos secundarios (Sigma) por ensaios de quimioluminescência (Amersham, ECL) foram realizados de acordo com as instruções do fabricante e seguidos por exposição de película. O sinal foi quantificado por densitometria em Alfa-Imager. Os valores de IC₅₀ foram definidos como a dose requerida para obter 50% de inibição dos níveis máximos de c-Met fosforilado estimulado por HGF.

Tabela 21

Perfil Biológico de compostos selecionados

Exemplo	Comp.	C-Met (IC ₅₀ , µM)	VEGFR (IC ₅₀ , µM)	Fosforilação de TPR-MET Y1230-34-35 (IC ₅₀ , µM)
1	5a	0,27	0,199	n/d
2	5b	0,052	0,004	0,04
3	5c	0,019	0,003	0,008
4	5d	0,019	0,005	n/d
5	5e	0,016	0,005	0,155
6	5f	0,04	0,004	~2
7	5g	0,065	0,089	n/d
8	28a	0,042	0,005	~0,2
9	28b	0,025	0,003	n/d
10	28c	0,040	0,013	0,59
11	30a	0,031	0,005	0,028

Exemplo	Comp.	C-Met (IC ₅₀ , μM)	VEGFR (IC ₅₀ , μM)	Fosforilação de TPR-MET Y1230-34-35 (IC ₅₀ , μM)
12	30b	0,024	n/d	n/d
13	32	0,109	0,005	>5
14	34	0,365	0,019	>5
16	38	0,077	0,005	n/d
17	40	0,268	0,013	~0,5
18	41	0,132	0,024	n/d
21	47	0,173	0,014	n/d
22	48	0,06	0,013	n/d

Modelo de Doença de Tumor Sólido *In Vivo*

[00864] Este teste avalia a capacidade dos compostos de inibir o crescimento de tumor sólido.

[00865] Os xenoenxertos de tumor são estabelecidos no flanco de camundongos CD1 atímicos fêmeas (Charles River Inc.), por injeção subcutânea de 1×10^6 U87, A431 ou SKLMS células/camundongo. Uma vez estabelecidos, os tumores são então serialmente passados s.c. em hospedes de camundongos nus. Fragmentos de tumor destes animais hospedeis são usados em experimentos de avaliação de composto subsequente. Para experimentos de avaliação de composto camundongos nus fêmea pesando aproximadamente 20 g são implantados s.c. por implante cirúrgico com fragmentos de tumor de ~30 mg de tumores de doador. Quando os tumores são aproximadamente de 100 mm³ de tamanho (~ 7 - 10 dias após o implante), os animais são aleatorizados e separados em grupos de tratamento e controle. Cada grupo contém 6 a 8 camundongos transportando tumor, cada um dos quais é rotulado na orelha e seguido individualmente durante todo o experimento.

[00866] Os camundongos são pesados e as medições de tumor são feitas por compassos de calibre três vezes por semana, começando no Dia 1. Estas medições de tumor são convertidas para o volume de

tumor pela fórmula bem conhecida $(L+W/4)^3 \cdot 4/3\pi$. O experimento é terminado quando os tumores de controle atingiram um tamanho de aproximadamente 1500 mm³. Neste modelo, a mudança em volume de tumor médio para um grupo tratado por 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 subtraído de 100 para fornecer o percentual de inibição de tamanho de tumor (%TGI) para cada composto de teste. Em adição aos volumes de tumor volumes, o peso corporal dos animais é monitorado duas vezes semanalmente durante até 3 semanas.

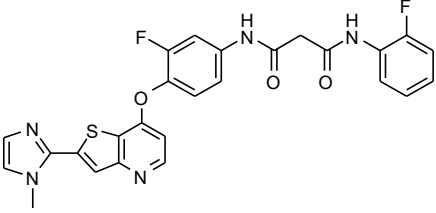
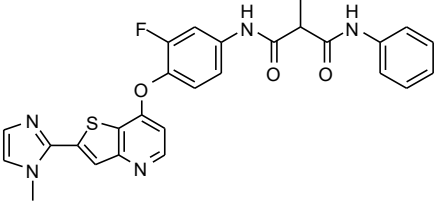
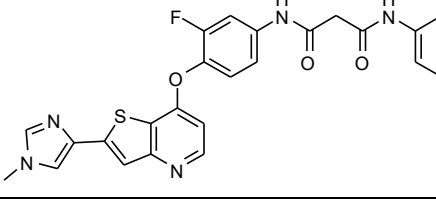
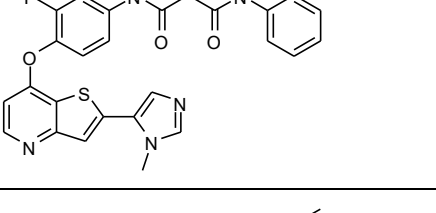
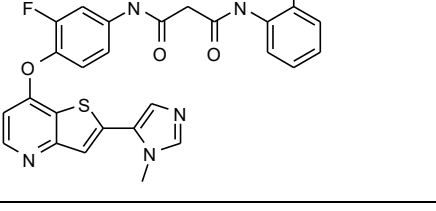
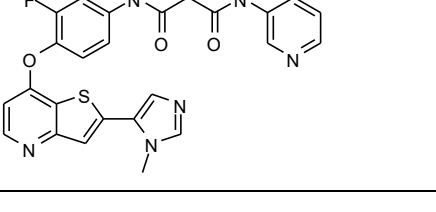
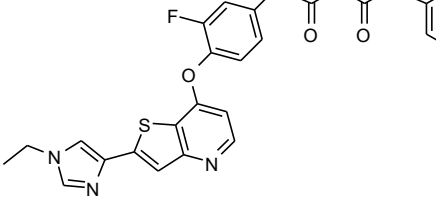
[00867] As atividades de diversos compostos de acordo com a presente invenção avaliadas por vários ensaios são mostradas na Tabela 21 e Tabela 22. Nestas tabelas, "a" indica atividade inibidora em uma concentração menor do que 50 nanomolares; "b" indica atividade inibidora em uma concentração ≥ 50 porém < 250 nanomolares, "c" indica atividade inibidora a ≥ 250 porém < 500 e "d" indica atividade inibidora em uma concentração de ≥ 500 nanomolares; e "e" indica nenhuma atividade quando avaliada por aquele ensaio.

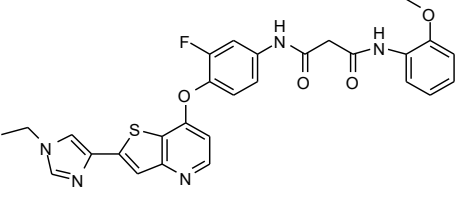
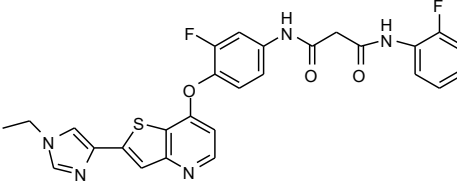
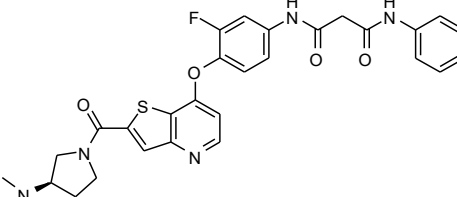
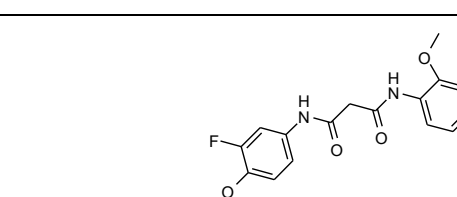
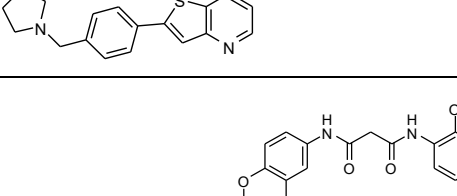
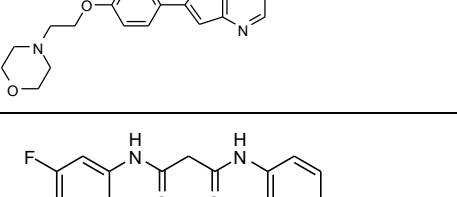
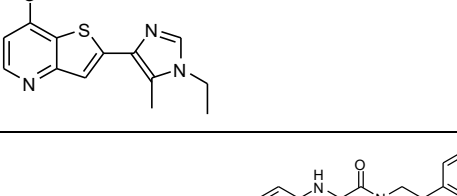
[00868] HGF tem atividade bem conhecida em termos de induzir a dispersão e migração (cicatrização de ferimento) (Wells et al., Cell Motility Cytoskeleton. Nov 2005 62 (3):180-94; Miura et al., Urology 2001 Dec 58 (6):1064-9; Nishimura et al., Int J Urol. 5 de maio de 1998 (3):276-81; Wang et al., Mol câncer Ther. 2003 Nov;2 (11):1085-92; e Christensen et al., câncer Res. 2003 Nov 1;63 (21):7345-55). Ensaios para avaliar a capacidade inibidora para bloquear estas atividades dependentes de HGF têm sido empregados e seguem os métodos empregados em Christensen et al. Para a Tabela 22, para colunas direcionadas à inibição de cicatrização de ferimento A549 e inibição de dispersão de DU145, os valores de IC₅₀ são em mM, com "A"

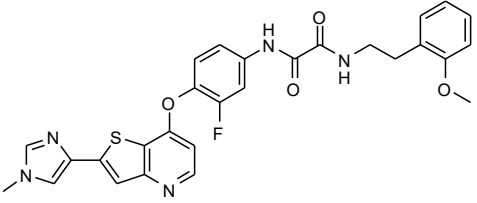
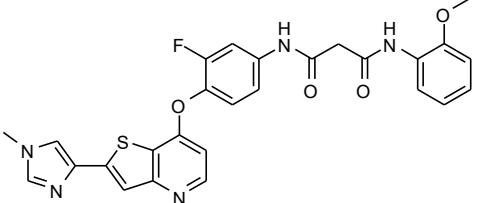
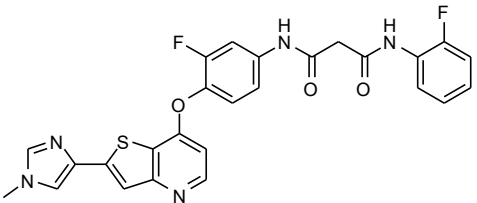
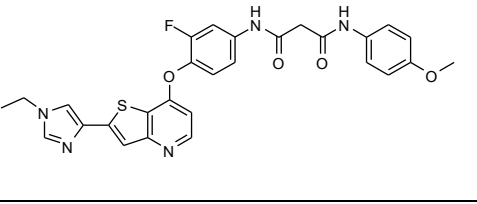
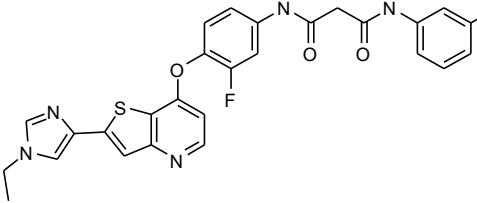
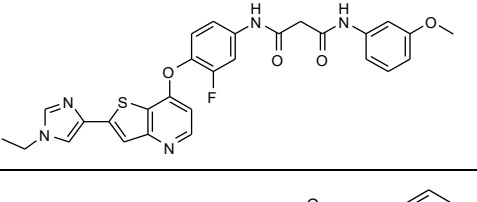
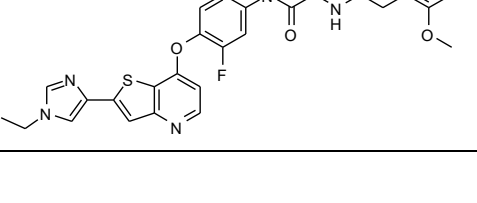
indicando IC₅₀ menor do que 1 mM, "B" indicando IC₅₀ de ≥ 1 mM porém < 5 mM, "C" indicando IC₅₀ de ≥ 5 mM porém < 10 mM, e "D" indicando IC₅₀ de ≥ 10 mM.

[00869] Na Tabela 23 "a" indica % de TGI na faixa de 75-100; "b" indica % de TGI na faixa de 50-74; "c" indica % de TGI na faixa de 25-49, e "d" indica % de TGI na faixa de 0-24. Regime de administração foi de uma só vez.

ESTRUTURA	CMET IC ₅₀ (mM)	VEGFR IC ₅₀ (mM)	A549 INIBIÇÃO CICATRIZAÇÃO O DE FERIMENTO INHIB IC ₅₀ (mM)	DU145 DISP ERSÃO IC ₅₀ (mM)
	a	a		
	d	d	D	D
	c	a	A	B
	d	d	D	D
	a	a	A	B

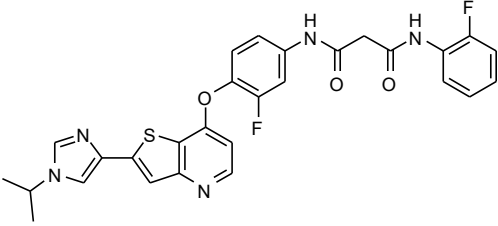
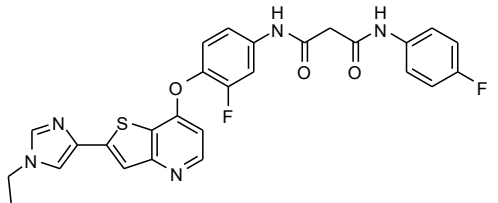
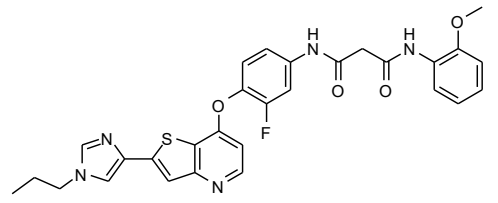
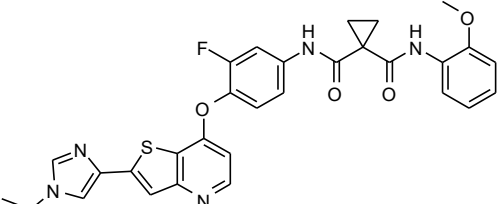
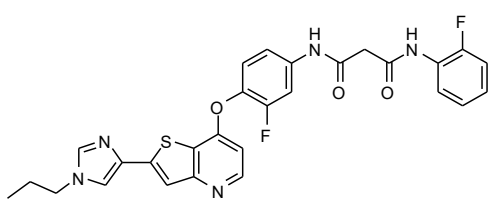
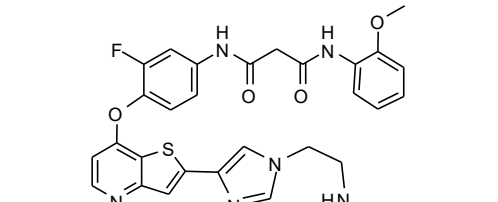
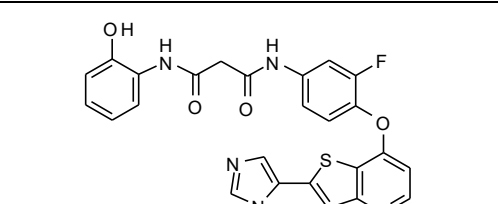
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	B
	b	a	B	B
	a	b	A	A

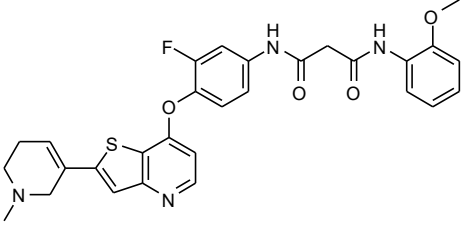
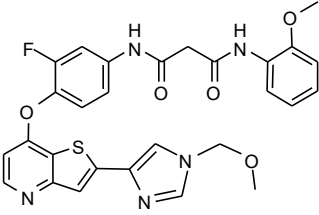
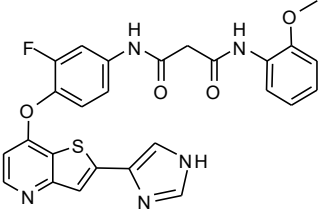
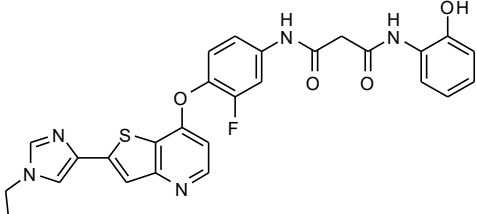
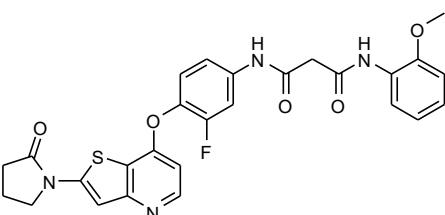
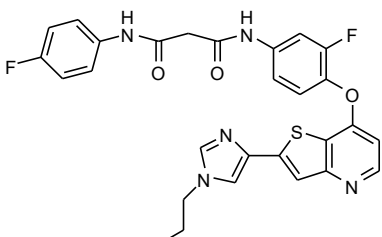
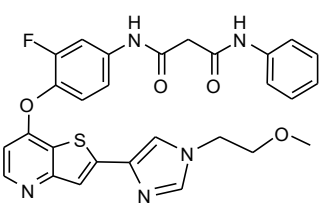
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	b	b	A	B
	b	a	B	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A
	c	a	C	D

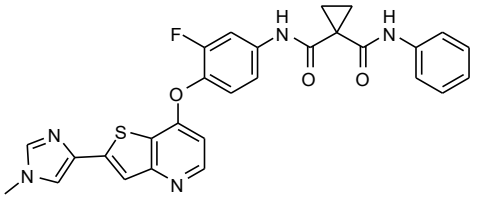
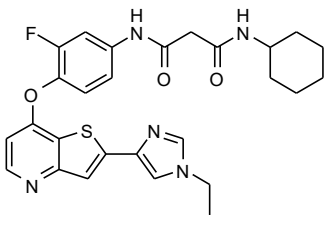
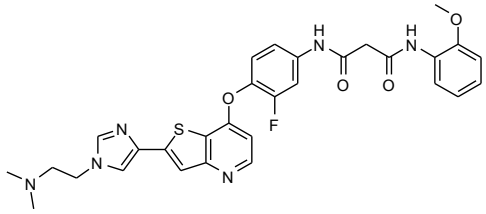
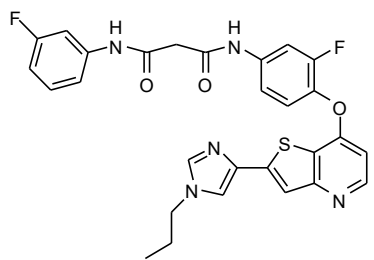
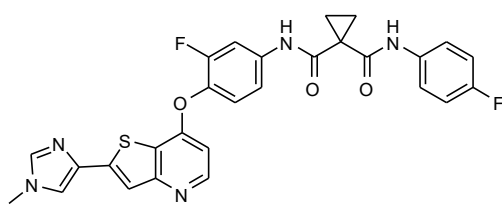
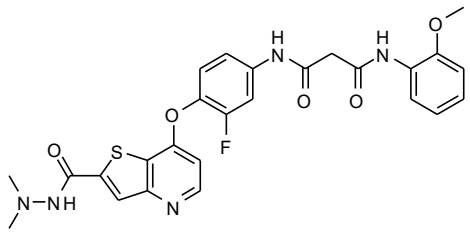
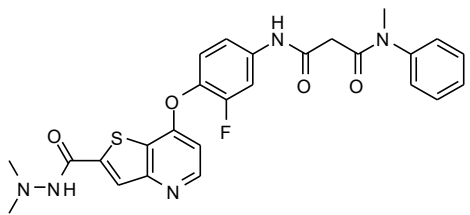
				
	c	d	B	D
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	A	B
	b	a	A	B
	b	a	B	B
	b	a	B	D

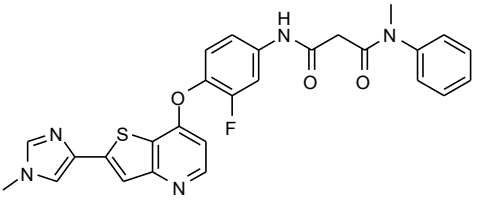
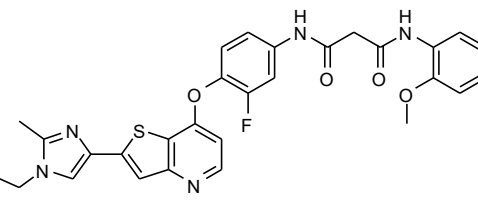
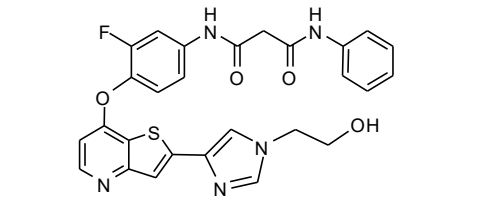
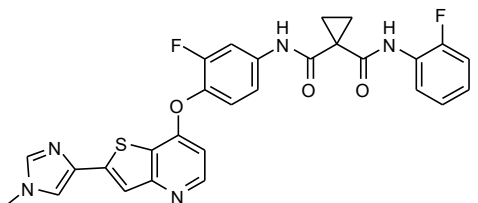
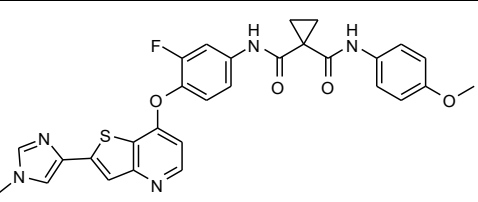
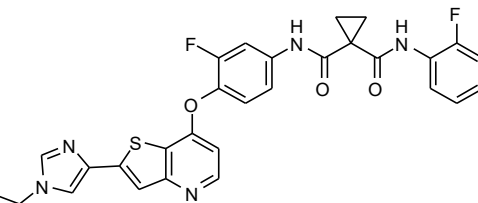
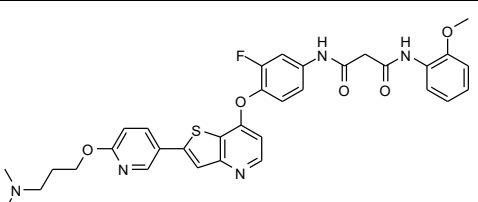
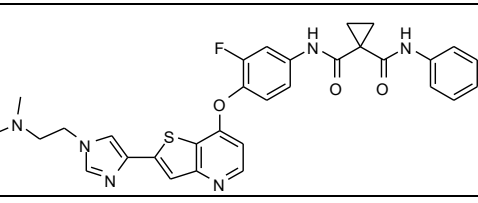
	b	b	B	D
	b	c	B	D
	b	b	D	D
	b	a	B	B
	b	b	D	B
	b	b	B	B

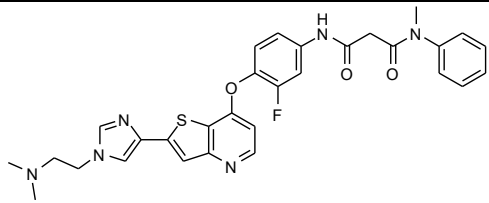
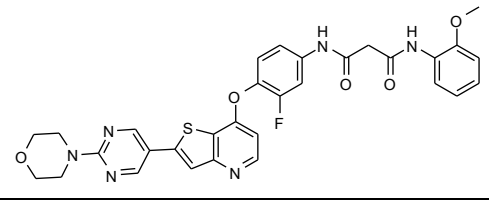
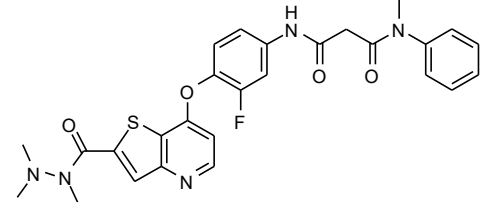
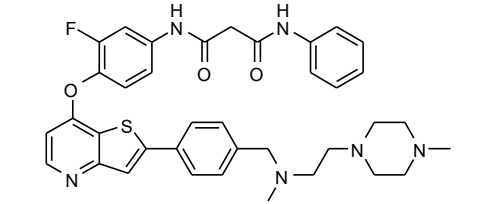
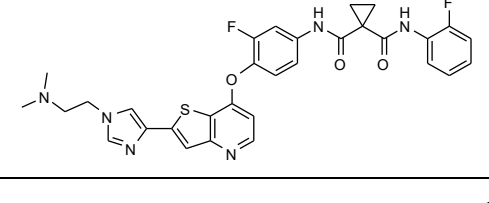
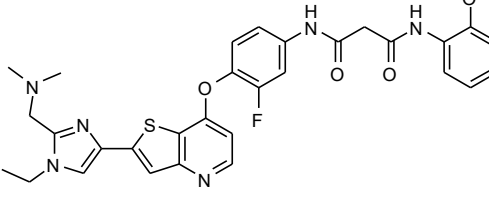
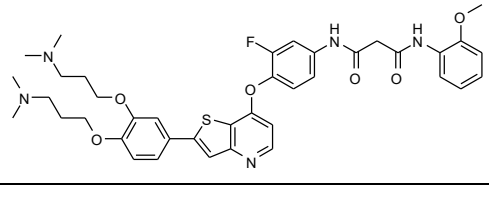
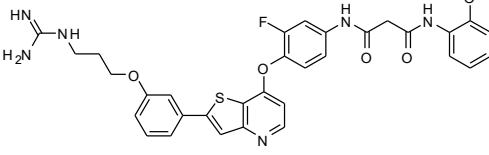
	b	b	B	A
	b	b	D	B
	a	b	B	B
	a	b	A	A
	a	b	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A

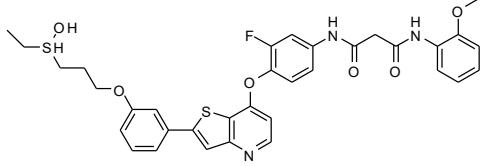
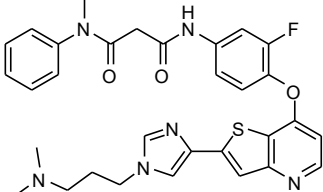
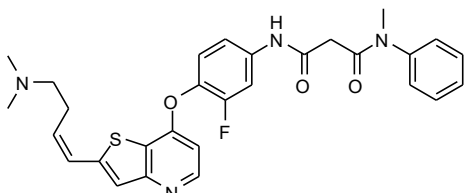
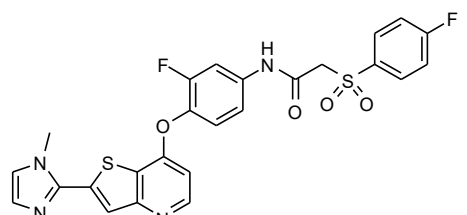
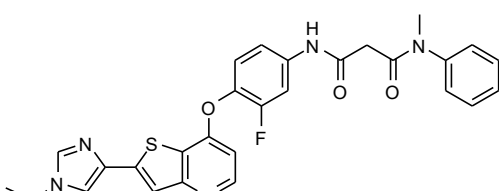
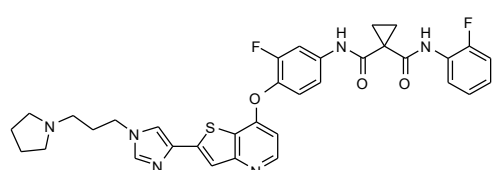
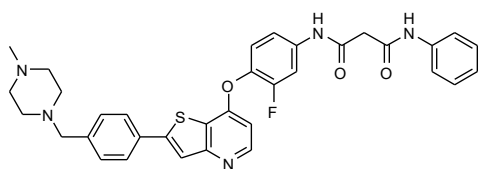
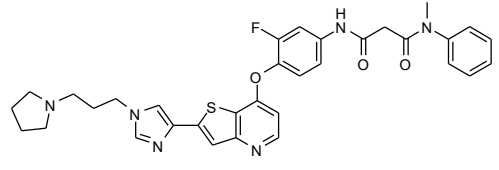
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	b	a	D	B

	b	c	B	B
	b	a	B	A
	b	b	A	A
	a	a	B	B
	b	b	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A

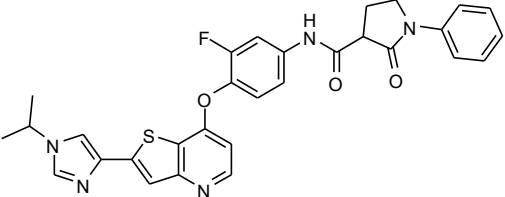
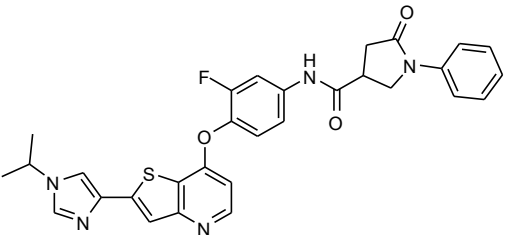
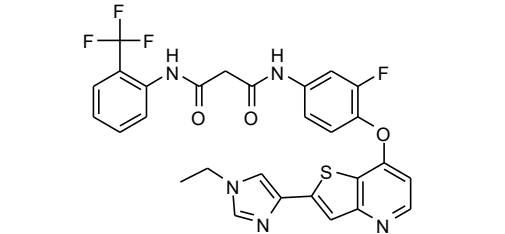
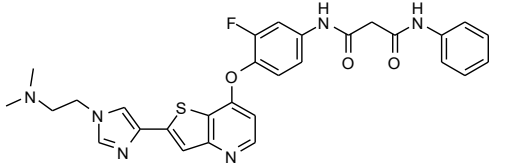
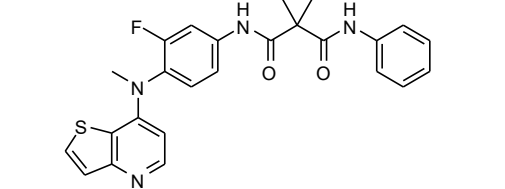
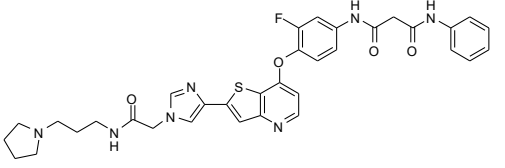
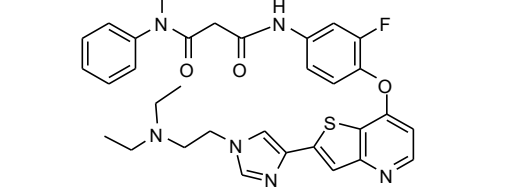
	a	a	A	A
	b	a	A	A
	b	a	A	A
	b	a	B	A
	a	a	A	A
	c	d	B	B
	c	d	D	D

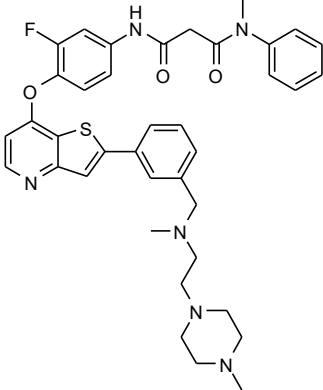
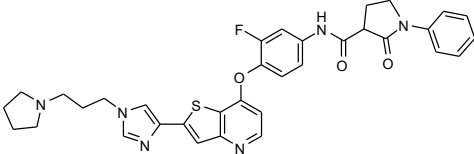
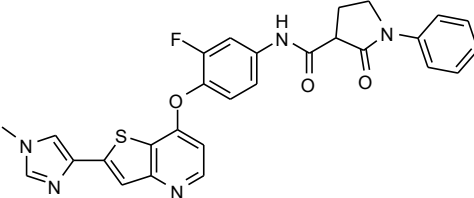
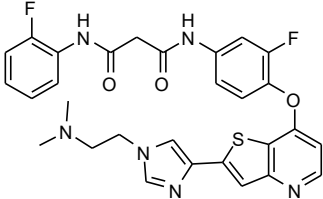
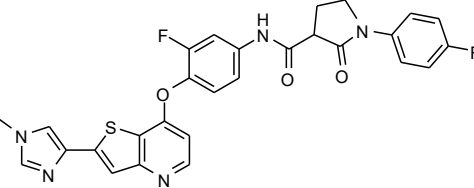
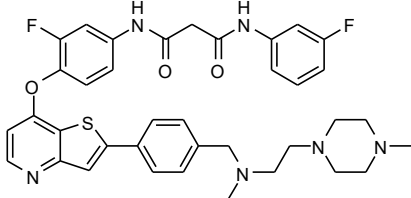
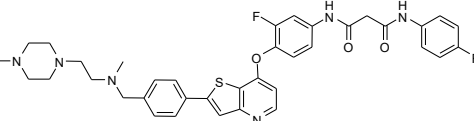
	b	a	A	A
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A
	b	c	B	B
	a	a	A	A

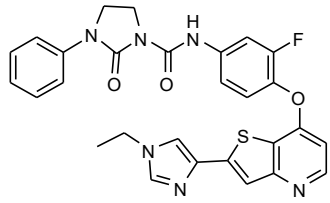
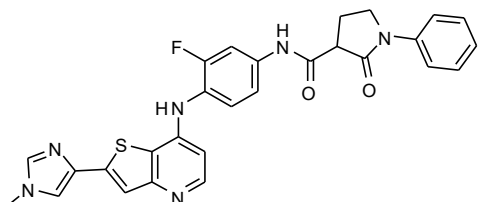
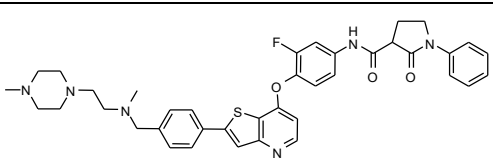
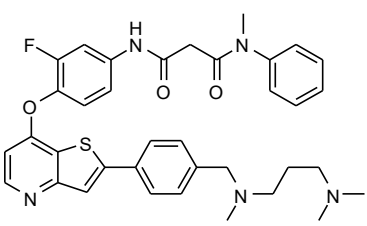
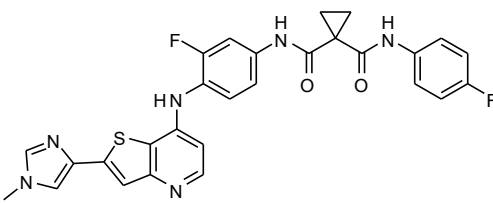
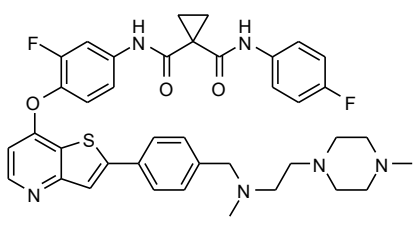
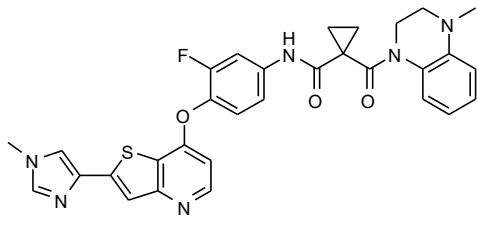
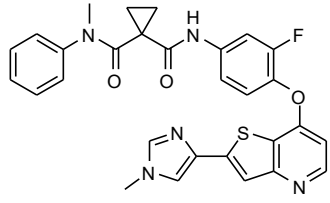
				
	a	a	A	A
	d	d	D	D
	c	d	D	D
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	b	D	D
	b	d	B	D

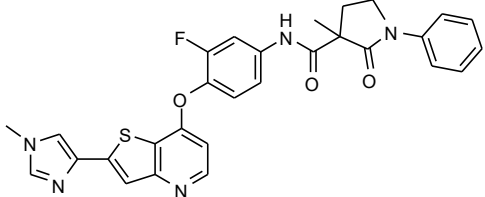
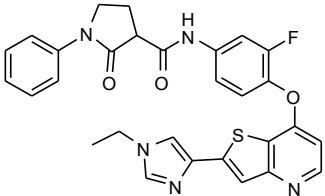
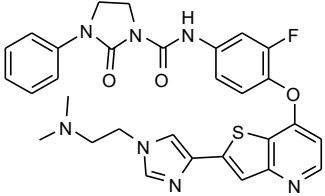
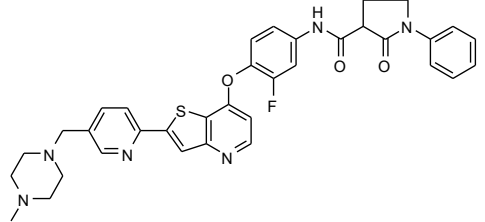
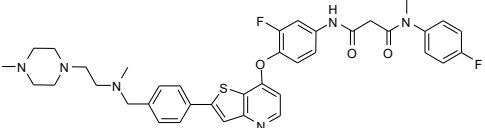
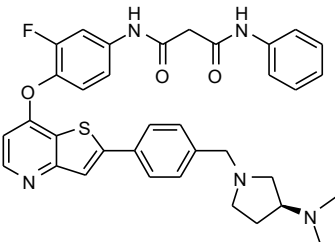
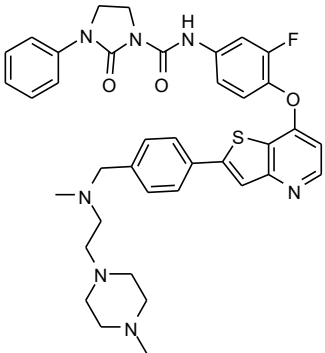
	b	b	C	D
	a	a	A	A
	b	b	B	B
	c	b	B	B
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	a	a	B	A

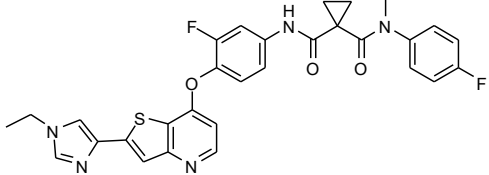
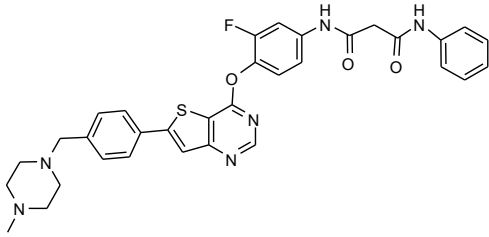
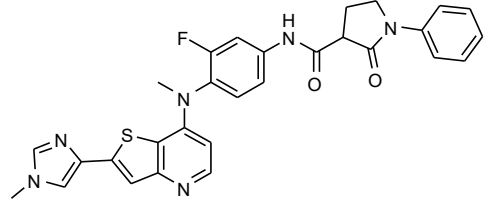
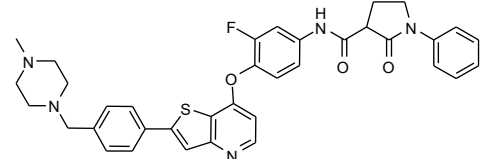
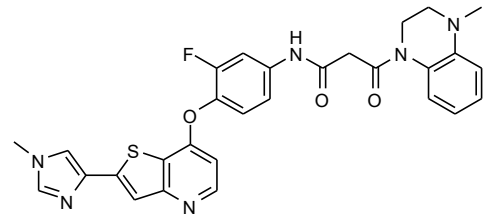
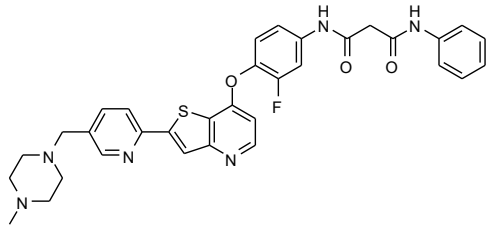
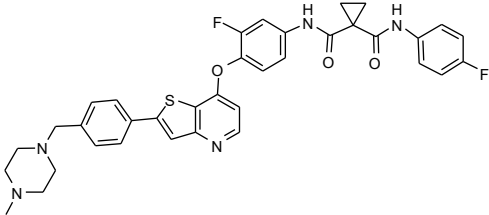
	a	a	B	A
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	b	a	A	B
	b	a	B	A
	a	a	D	D
	a	a	B	B
	a	b	B	B

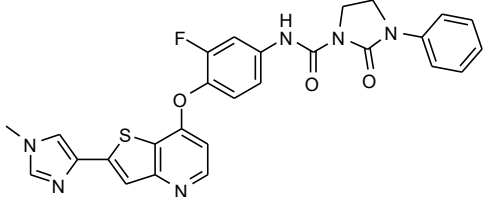
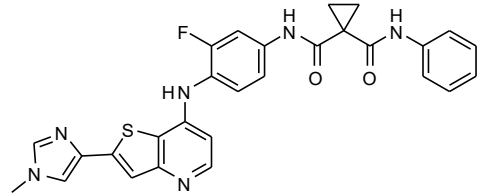
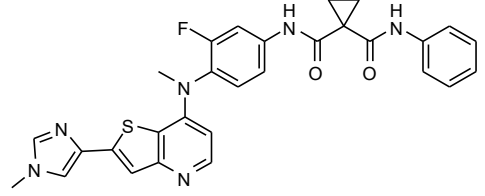
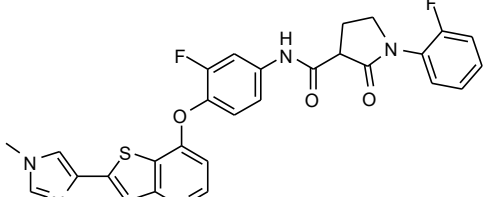
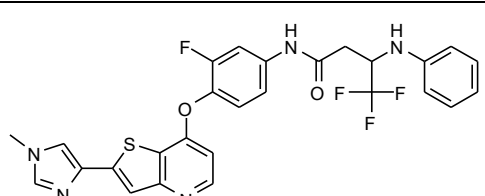
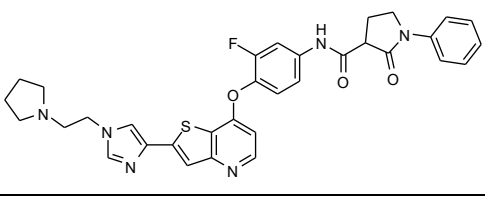
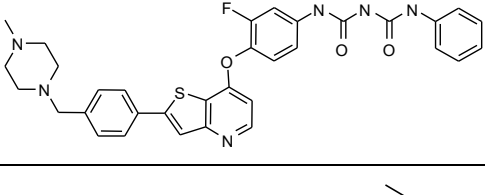
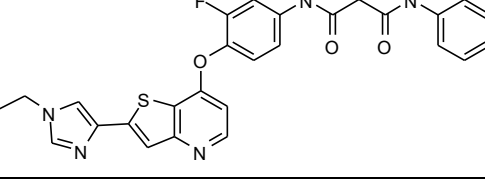
	a	a	A	A
	c	d	B	D
	b	a	B	A
	a	a	A	A
	c	d	B	B
	a	a	B	C
	b	a	A	A

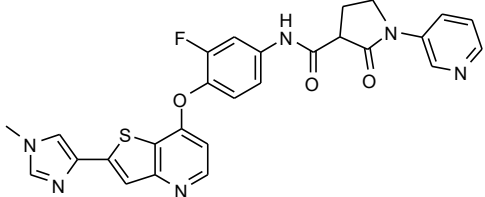
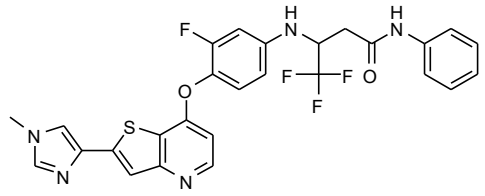
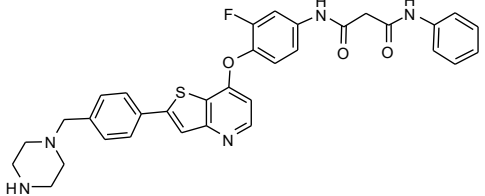
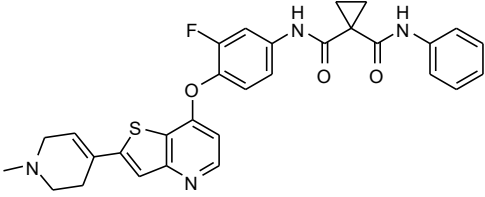
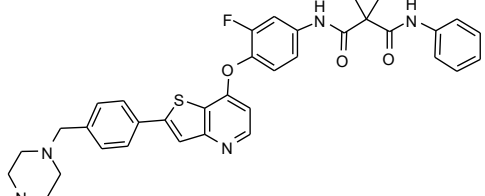
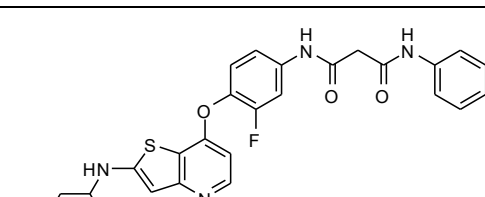
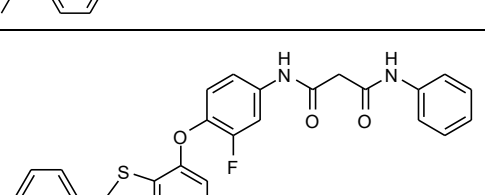
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A

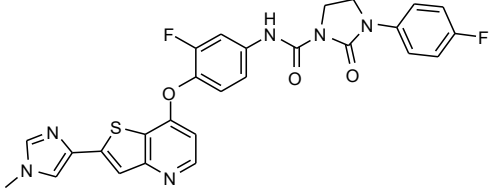
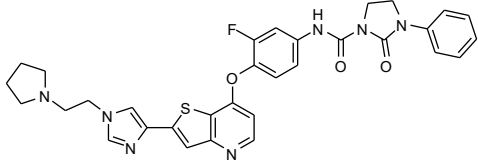
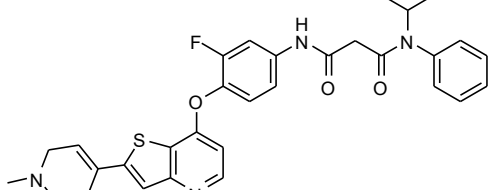
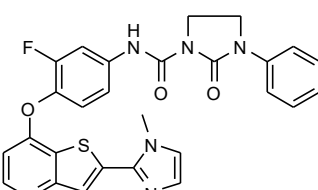
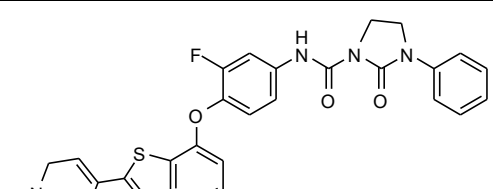
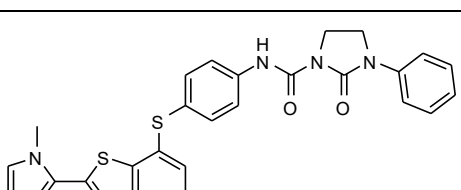
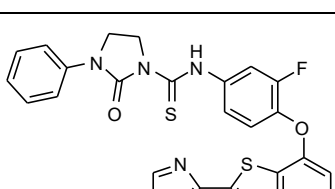
	a	a	A	A
	b	c	A	B
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	d	a	B	B
	d	b	A	B

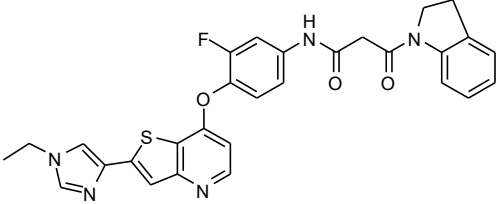
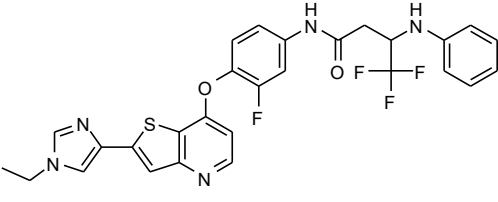
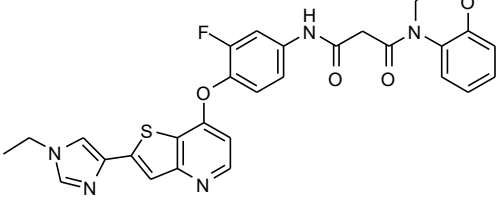
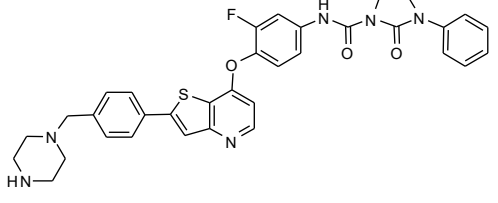
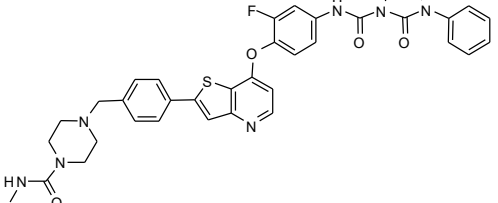
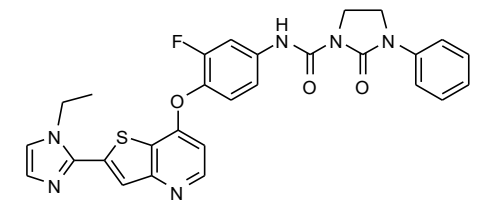
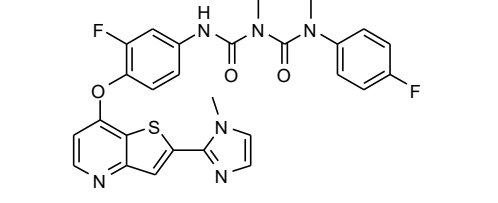
	b	c	B	B
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	a	a	B	A
	b	a	B	A
	a	a	D	B

	c	a	D	D
	b	a	D	B
	b	d	B	B
	b	a	B	B
	a	a	B	B
	a	a	B	A
	a	a	A	A

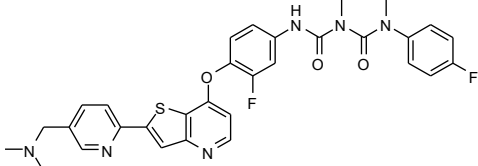
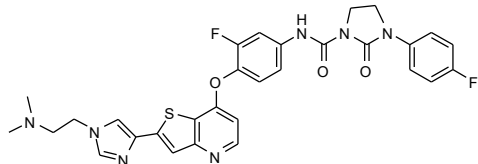
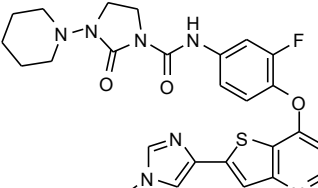
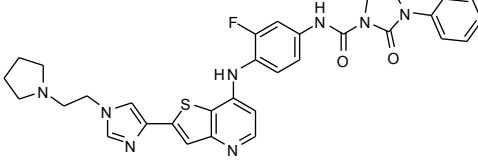
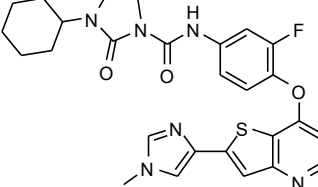
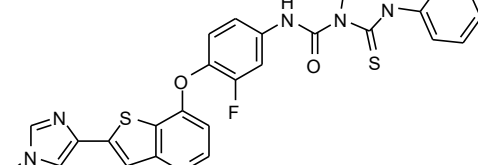
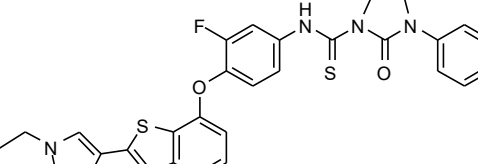
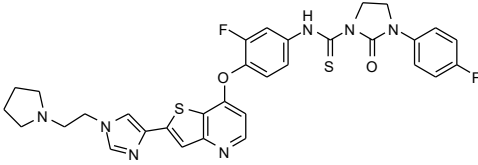
	a	a	A	A
	a	b	A	A
	b	e	B	A
	b	c	A	B
	d	b	B	B
	b	a	B	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B

	c	c	B	B
	b	a	B	B
	a	a	B	A
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	b	d	B	B
	a	a	A	A

	a	a	A	A
	a	a	A	A
	c	d	D	D
	a	a	A	A
	a	b	A	A
	a	b	A	A
	a	a	A	A

	a	a	A	A
	b	b	B	B
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	A	A

	b	a	A	A
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	C	D
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	c	b	D	B

	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	b	B	A
	a	c	D	D
	a	a	B	A
	d	d	D	D
	a	a	A	A
	a	a	A	A

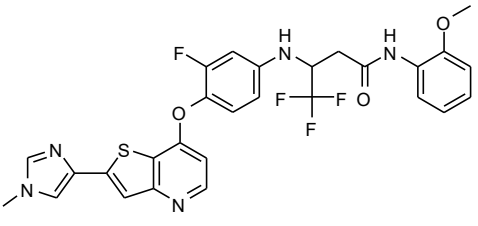
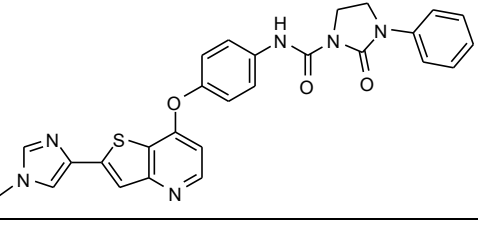
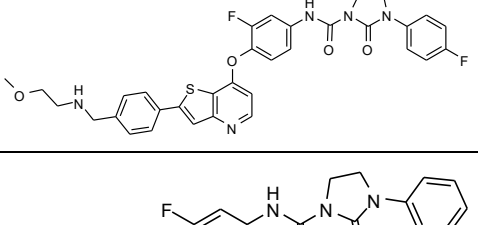
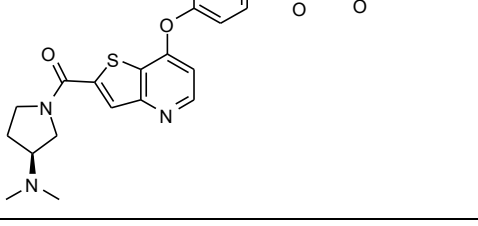
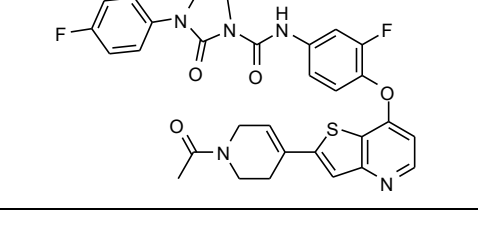
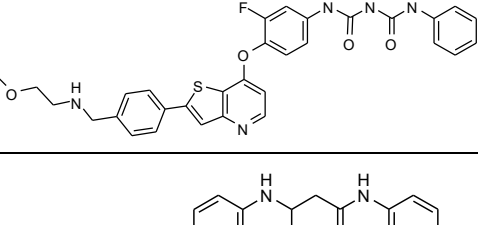
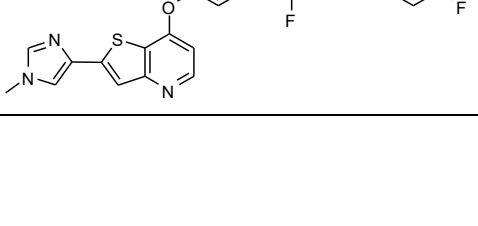
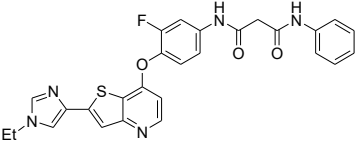
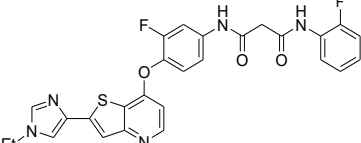
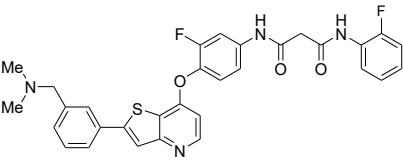
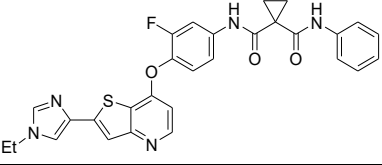
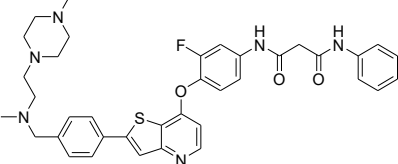
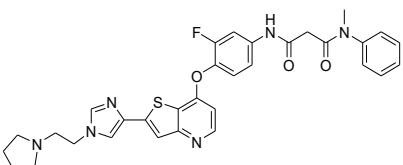
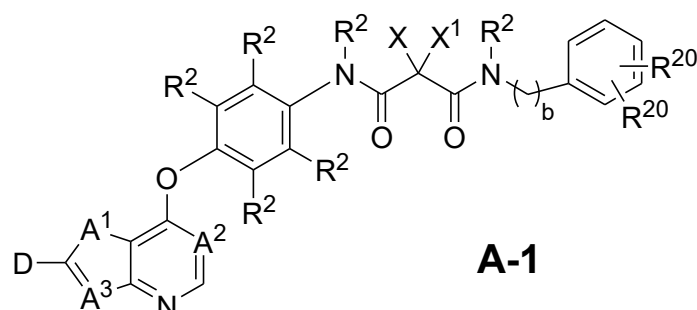
	d	a	B	D
	a	b	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B

Tabela 23**Inibição de Crescimento de Tumor por compostos selecionados**

Estrutura	Dosagem mg/kg (uma vez)	Tipo de tumor	Duração de experiência (dias)	Inibição de Crescimento de Tumor (%)
	75 (p.o.)	U87MG	14	b
	75 (p.o.)	U87MG	14	b
	20 (p.o.)	A549	14	b
	40 (p.o.)	A549	14	b
	20 (p.o.)	MV4-11	14	b
	30 (i.p.)	Colo265	14	b

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula A-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo, em que

D é R^7 , em que

R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, C_1 - C_6 alquila, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-C(O)(C_6-C_{10}$ arila), $-C(O)$ (heterociclila) - $C(O)$ (heteroarila), $-Y-(C_6-C_{10}$ arila), $-Y$ -(heterociclila de 5 a 10 membros), $-Y$ -(heteroarila), $-S$ -arila, $-S-C_1-C_6$ alquila, $-SO-C_1-C_6$ alquila, $-SO_2-C_1-C_6$ alquila, $-Y-NR^{42}R^{43}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$ e $-CO_2R^{6a}$, em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de -H e halogênio são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} , e em que Y é uma ligação ou $-(C(R^{11})(H))_t$, em que R^{11} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_1-C_6 alquila, e t é um número inteiro de 1 a 6;

R^{6a} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e uma porção selecionada do grupo consistindo em $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ cicloalquenila, $-(CZ^5Z^6)_u$ -arila, $-(C_5-C_6)$ -heterociclo, (C_2-C_6) alquenila, e (C_1-C_6) alquila, em que u é 0, 1, 2, ou 3, e em que quando u é 2 ou 3, as unidades CZ^5Z^6 podem ser iguais ou diferentes;

cada Z^5 e Z^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, F e (C_1-C_6) alquila;

cada R^{42} e R^{43} é independentemente selecionado do grupo

consistindo em H, C₁-C₆ alquila, -Y-(C₃-C₁₀ cicloalquila), -Y-(C₆-C₁₀ arila), -Y-(C₆-C₁₀ heteroarila), -Y-(heterociclila de 5 a 10 membros), -Y-O-Y¹-OR³⁷, -Y¹-CO₂-R³⁷, e -Y-OR³⁷, em que Y é uma ligação ou é - (C(R³⁷)(H))_n-, em que n é um número inteiro de 1 a 6 e Y¹ é - (C(R³⁷)(H))_n;

A¹ é -S-;

A² é CR, em que R é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, -CN, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila;

A³ é C-D;

R² em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, tri-halometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_n arila, -O(CH₂)_nheteroarila, -(CH₂)₀₋₅(arila), -(CH₂)₀₋₅(heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

X e X¹ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₆ alquila, ou

X e X¹ tomados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam a C₃-C₇ cicloalquila;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

cada R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em -H e R⁴;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em uma (C₁-C₆)alquila, uma arila, uma arila(C₁-C₆)alquila, uma heterociclila e uma heterociclila(C₁-C₆)alquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída, ou

R^3 e R^4 , tomados juntamente com um nitrogênio comum ao qual eles são ligados, formam uma heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída, a heterociclila de cinco a sete membros opcionalmente substituída opcionalmente contém pelo menos um heteroátomo anular adicional selecionado do grupo consistindo em N, O, S e P;

R^{20} é selecionado do grupo consistindo em -H, halogênio, tri-halometila, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, -O(CH₂)_narila, -O(CH₂)_n heteroarila, -(CH₂)₀₋₅(arila), -(CH₂)₀₋₅(heteroarila), C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², uma C₁₋₄ alquilcarbonila opcionalmente substituída, C₁₋₄ alcóxi, um amino opcionalmente substituído por C₁₋₄ alquila, em que C₁₋₄ alquila pode ser opcionalmente substituída por C₁₋₄ alcóxi, e um grupo carbocíclico ou heterocíclico de três a sete membros saturado ou insaturado, em que T² é selecionado do grupo consistindo em -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et e -NEt₂, e em que a arila, heteroarila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila são opcionalmente substituídas;

cada R^{38} é independentemente selecionado de halo, ciano, nitro, trifluorometóxi, trifluorometila, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂NR³⁶R³⁹, C₁-C₆ alquila, -(CH₂)_jO(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(C₁-C₆ alquil), -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ aril), -(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros); -C(O)(CH₂)_n(C₆-C₁₀ aril), -(CH₂)_nO(CH₂)_j(C₆-C₁₀ aril), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclila de 5 a 10 membros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclila de 5 a 10 membros), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -

$(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil}), -(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39} (\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}, -\text{SO}_2$
 $(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ aril}), -\text{SO}_2 (\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros}), -$
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}, -\text{NR}^{37}\text{SO}_2\text{NR}^{36}\text{R}^{39}, \text{SO}_2\text{R}^{36}, \text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alquenila}, \text{C}_3\text{-C}_{10}$
 cicloalquila e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamino, em que j é um número inteiro variando de 0 a 2, n é um número inteiro variando de 0 a 6, i é um número inteiro variando de 2 a 6, as porções $-(\text{CH}_2)_i-$ e $-(\text{CH}_2)_n-$ dos grupo R^{38} anteriores opcionalmente incluem uma ligação dupla ou tripla de carbono-carbono, onde n é um número inteiro entre 2 e 6, e as porções de alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{38} anteriores são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ aril}), -(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros}), -(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6;

cada R^{36} e R^{39} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H , $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ aril}), -(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros}), -(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6, e as porções de alquila, arila e heterociclila dos grupos R^{36} e R^{39} anteriores são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados de $-\text{OH}$, halo, ciano, nitro, trifluorometila, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{37}\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{37}\text{R}^{41}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ aril}), -(\text{CH}_2)_n(\text{heterociclila de 5 a 10 membros}), -(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, em que n é um número inteiro variando de 0 a 6 e i é um número inteiro variando de 2 a 6, com a condição de que quando R^{36} e R^{39} forem ambos ligados ao mesmo

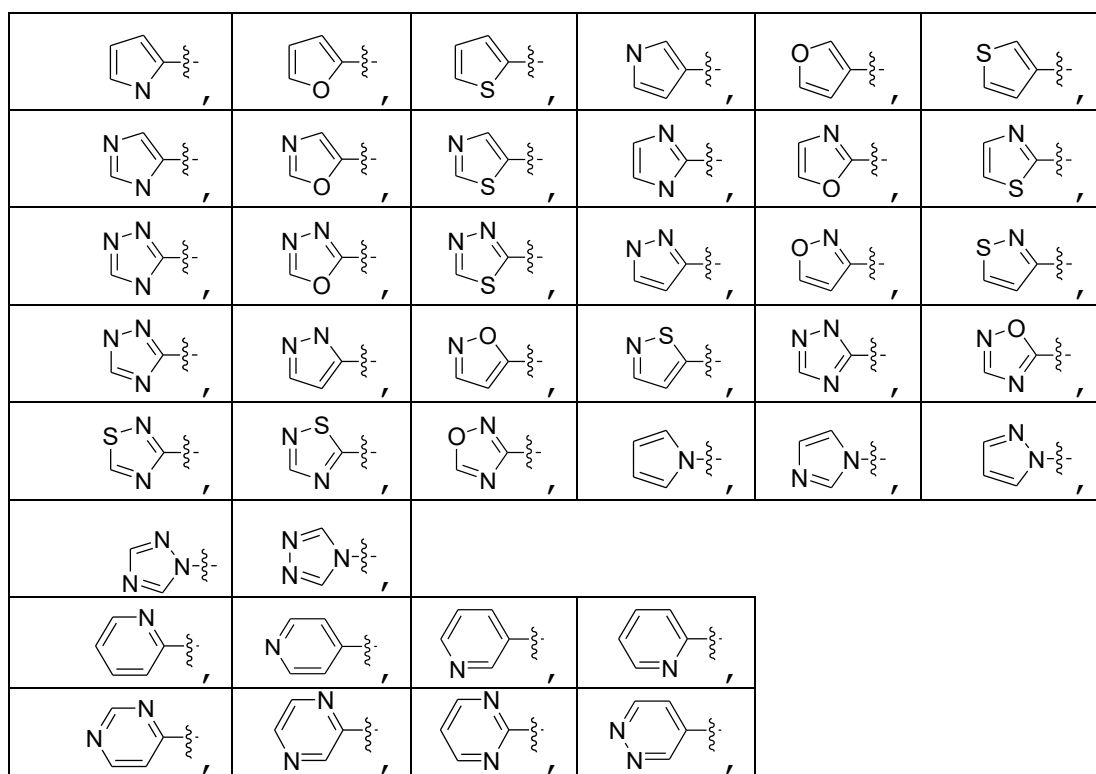
nitrogênio, então R^{36} e R^{39} não sejam ambos ligados ao nitrogênio diretamente através de um oxigênio;

cada R^{40} é independentemente selecionado de H, C_1 - C_{10} alquila, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ aril), C_3 - C_{10} cicloalquila, e $-(CH_2)_n$ (heterociclila de 5 a 10 membros), em que n é um número inteiro variando de 0 a 6; e

cada R^{37} e R^{41} é independentemente selecionado de H, ou OR^{36} , C_1 - C_6 alquila e C_3 - C_{10} cicloalquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^7 é selecionado do grupo consistindo em -H, -Y-(C_6 - C_{10} arila), -Y-(heteroarila), e -C(O) (heterociclila), em que os grupos R^7 anteriormente mencionados diferentes de -H são opcionalmente substituídos por 1 a 5 R^{38} e em que Y é uma ligação ou $-(C(R^{11})(H))_t$.

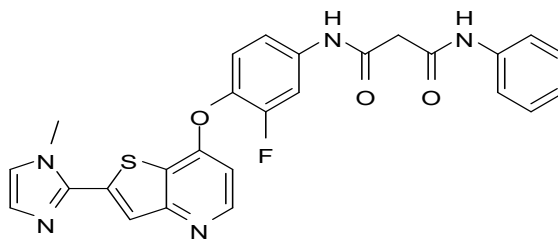
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que D é R^7 , em que R^7 é selecionado do grupo consistindo em:



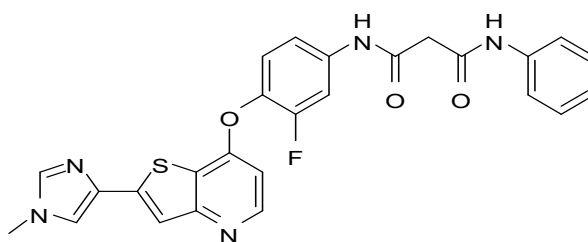
em que os membros do referido grupo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 R³⁸.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

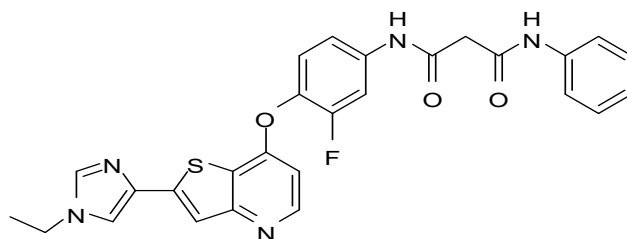
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



*N*¹-{3-Flúor-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi]-fenil}-*N*³-fenilmalonamida,

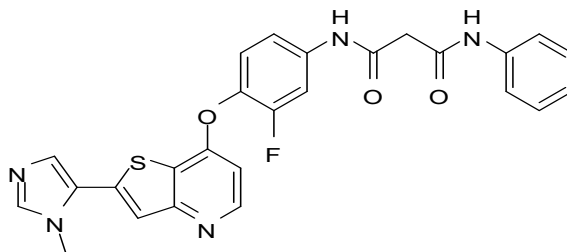


*N*¹-(4-(2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida,

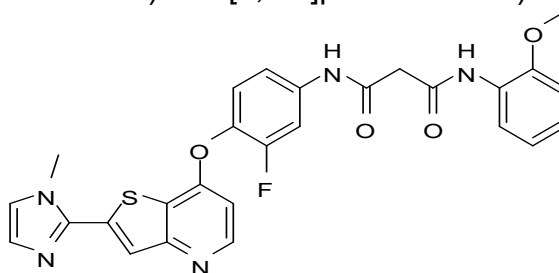


*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-

*N*³-fenilmalonamida,

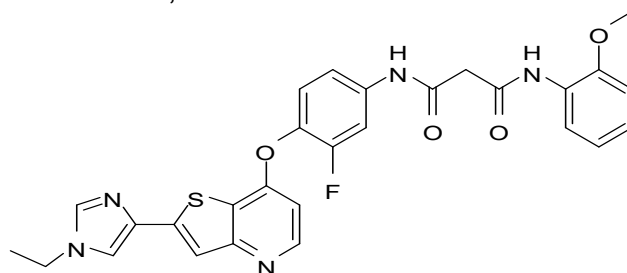


*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-

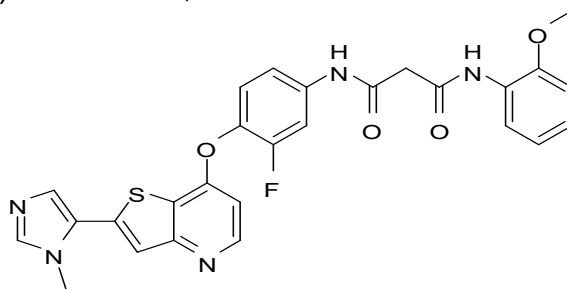


*N*³-(2-metoxifenil)malonamida

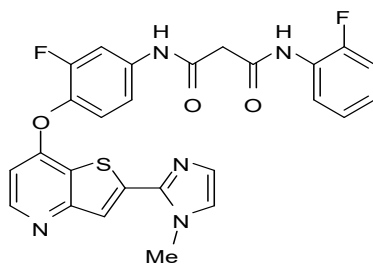
*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



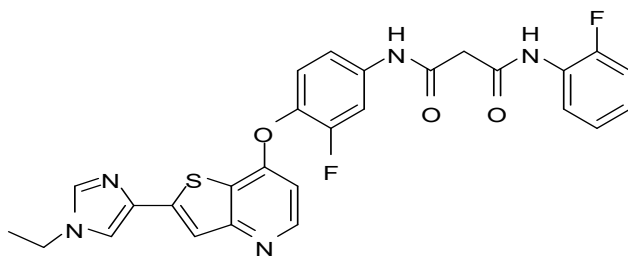
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



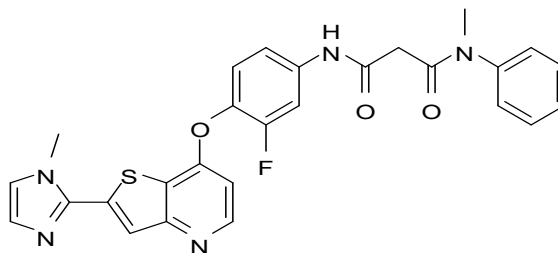
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluoroxifenil)malonamida,



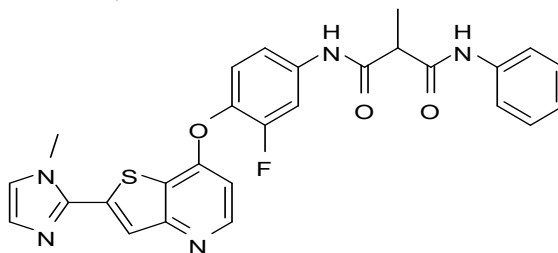
*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



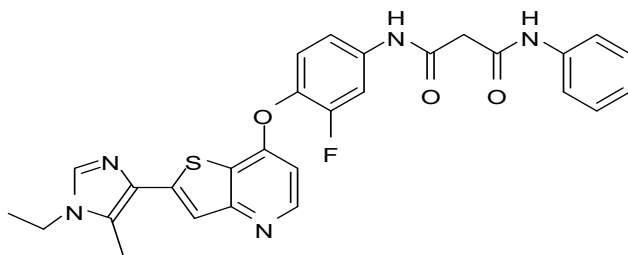
*N*¹-(3-fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



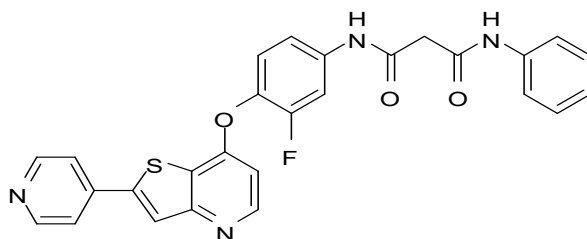
*N*¹-(3-Fluor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-2-metil-*N*³-fenilmalonamida,



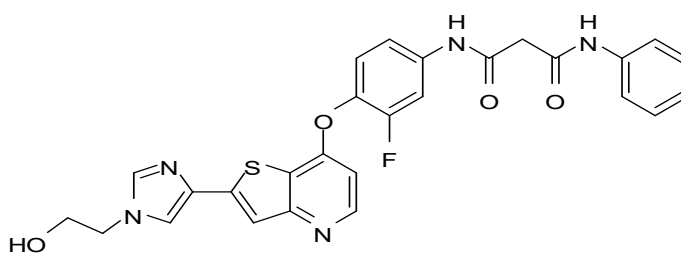
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida,



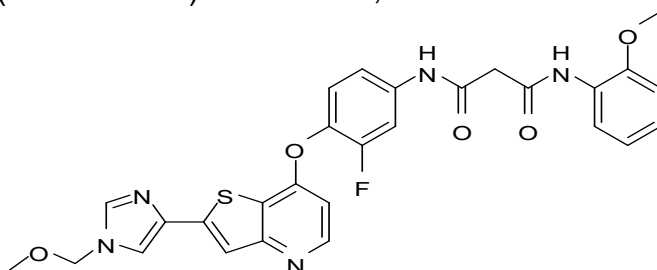
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(piridina-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



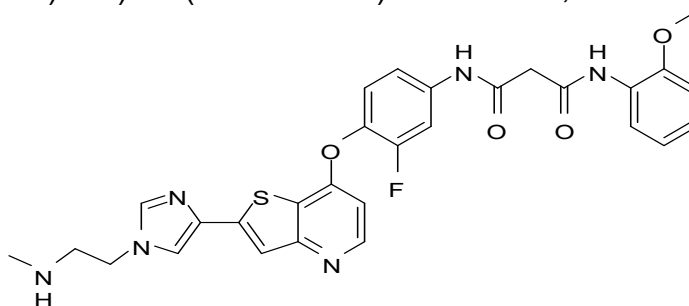
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-hidroxietyl)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



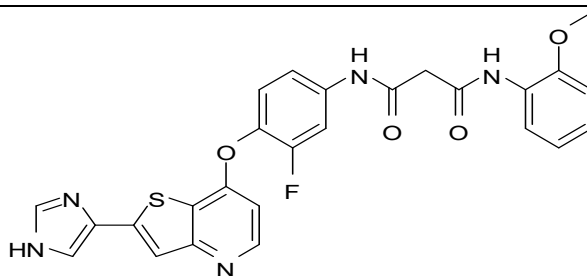
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



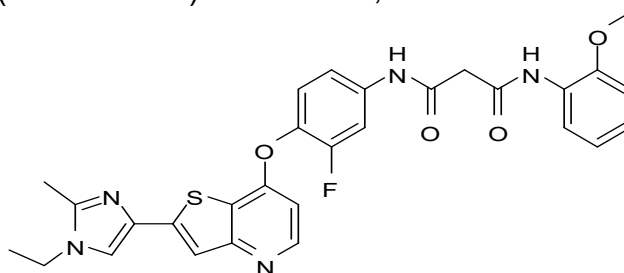
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



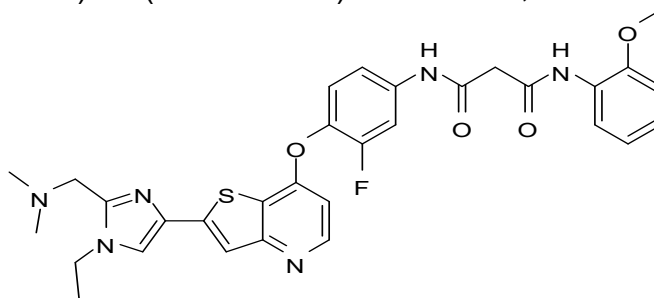
*N*¹-(4-(2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



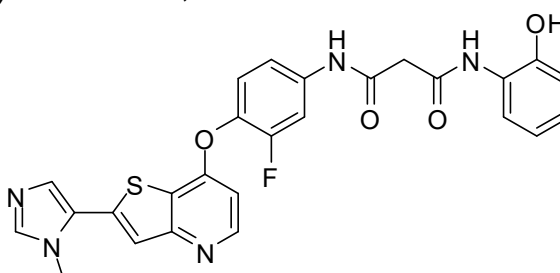
*N*¹-(4-(2-(1-etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



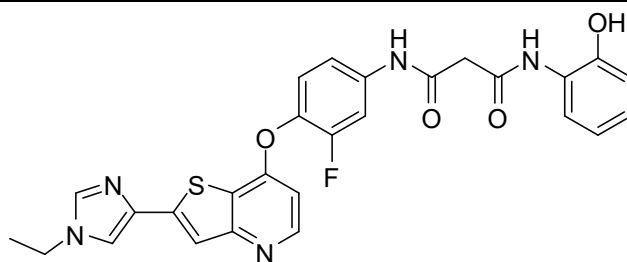
*N*¹-(4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



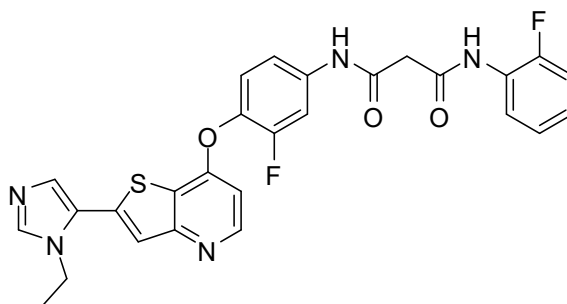
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-hidroxifenil)malonamida,



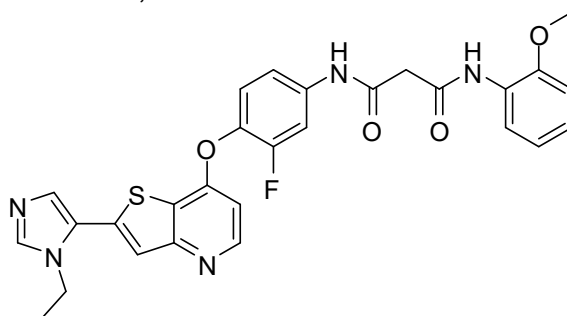
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-hidroxifenil)malonamida,



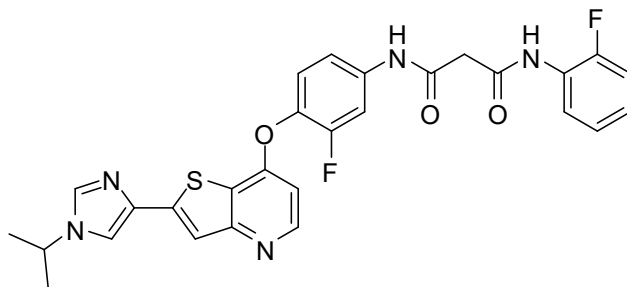
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



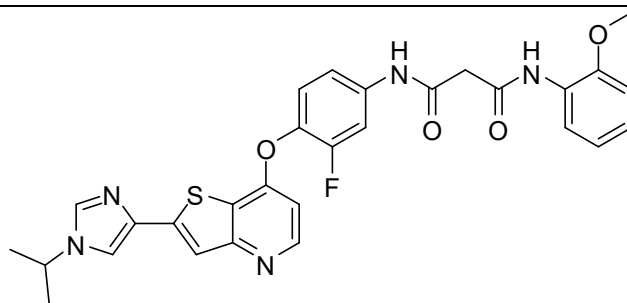
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



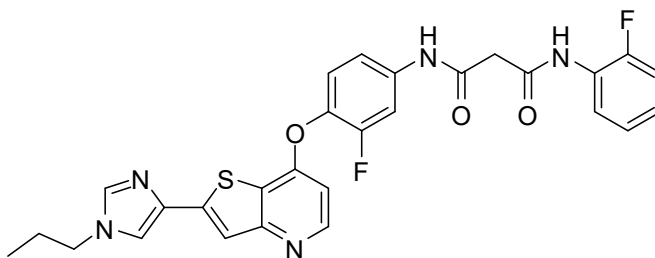
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



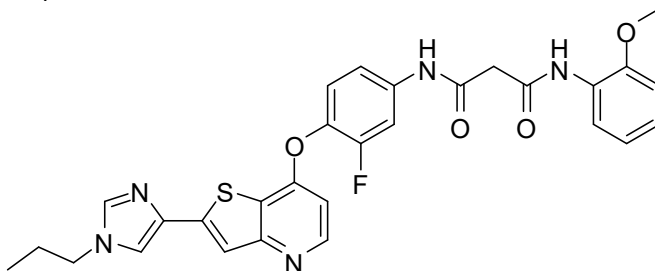
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



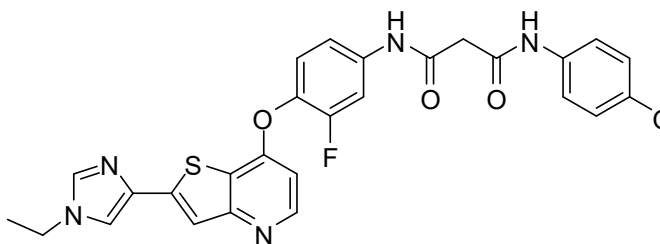
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



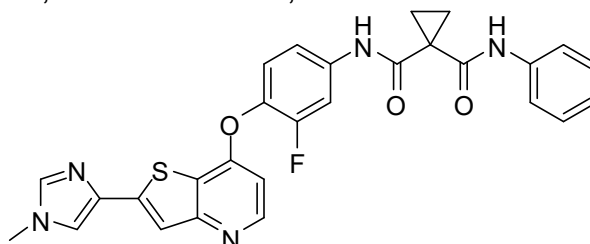
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



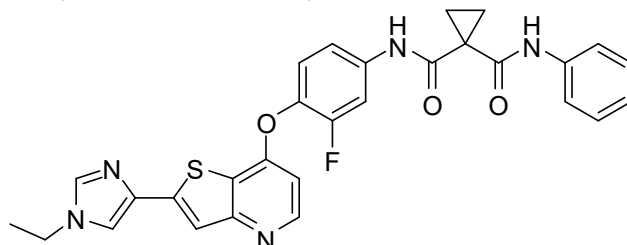
*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida,



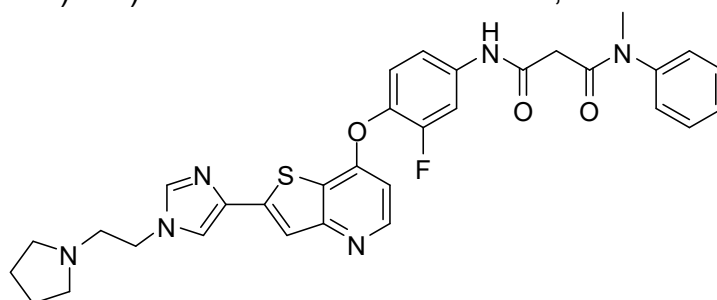
N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



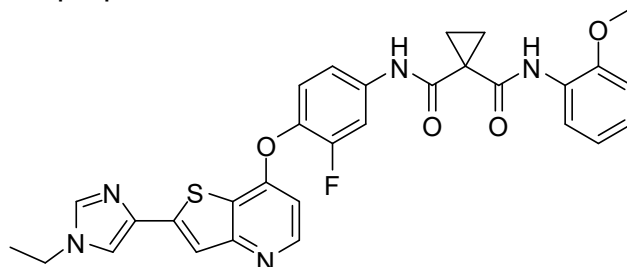
N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



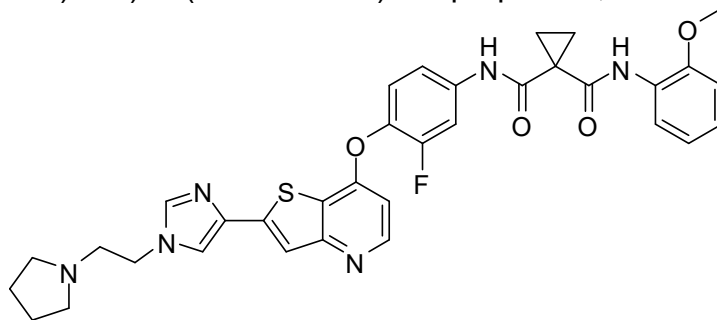
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



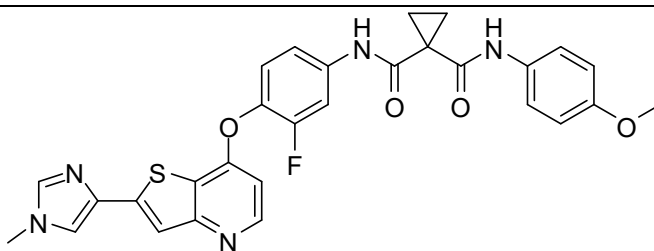
N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



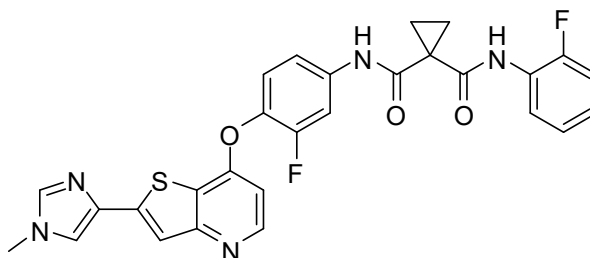
N-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



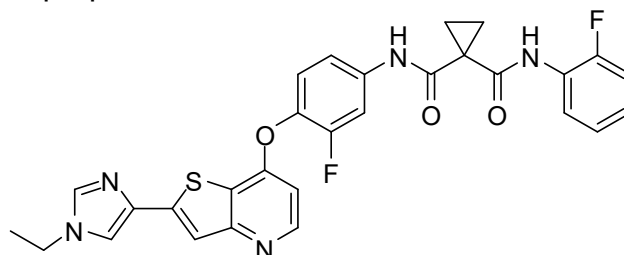
N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



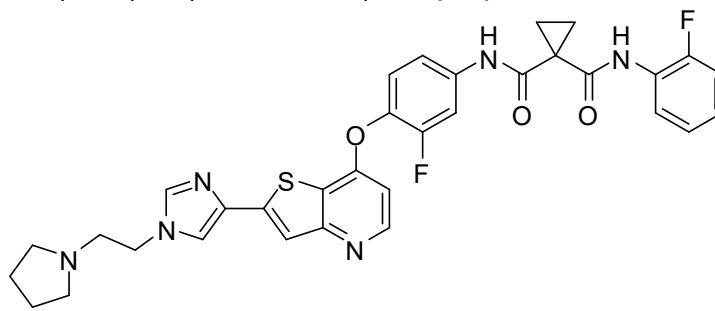
N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



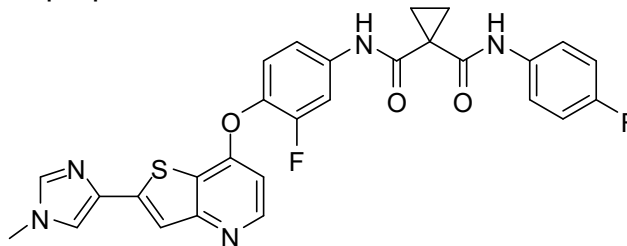
N-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



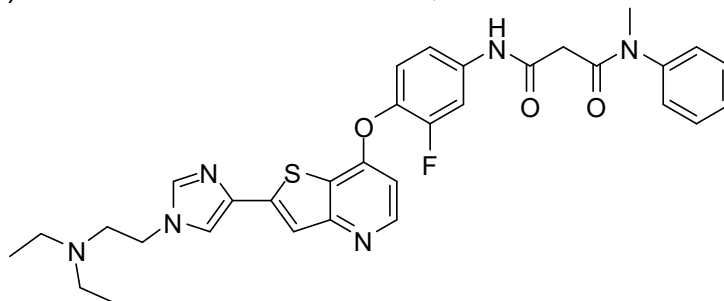
N-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno [3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



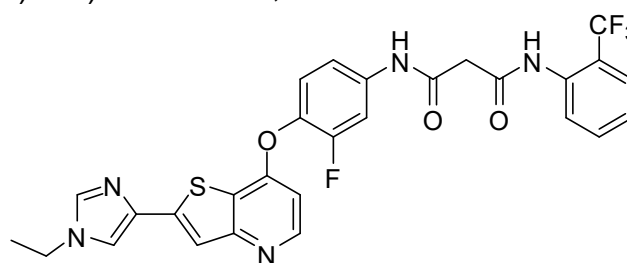
N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



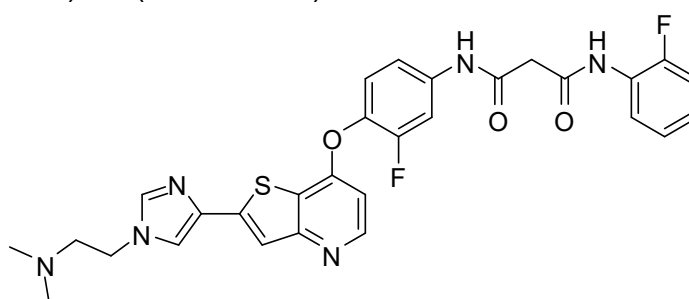
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*] piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



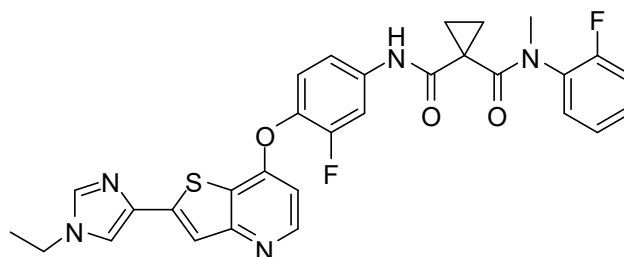
*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida,



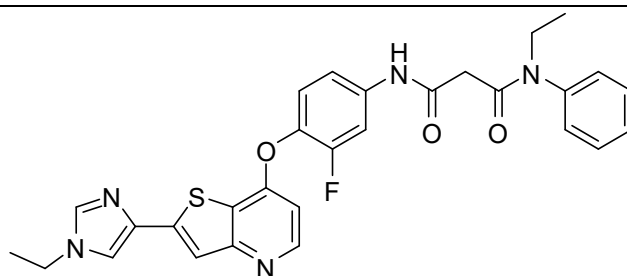
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



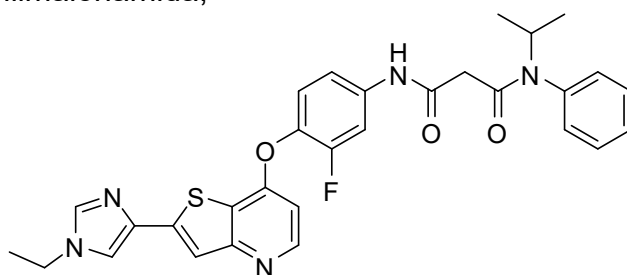
N-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



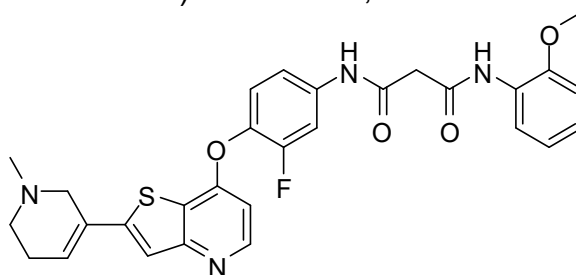
*N*¹-etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida,



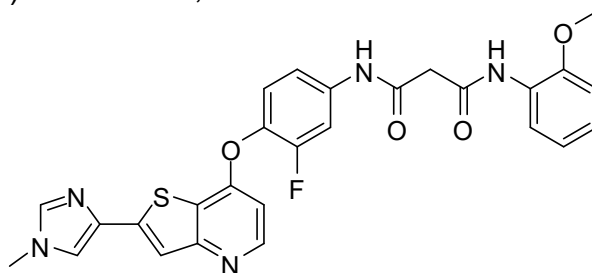
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida,



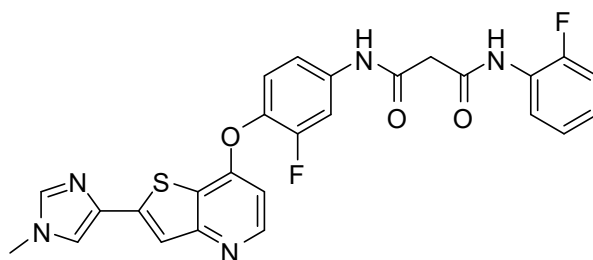
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



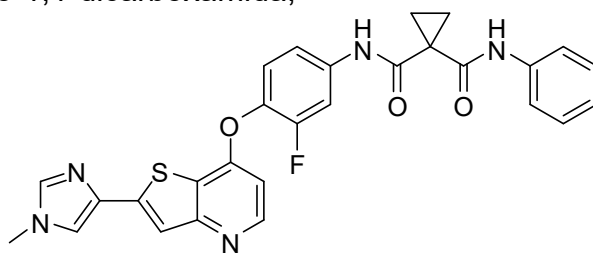
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



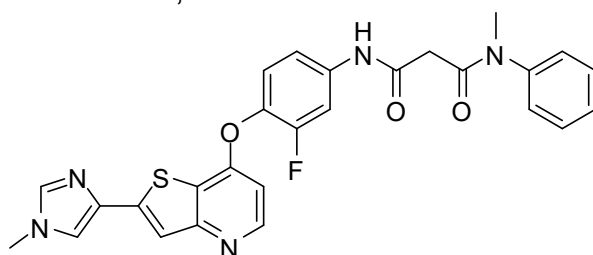
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



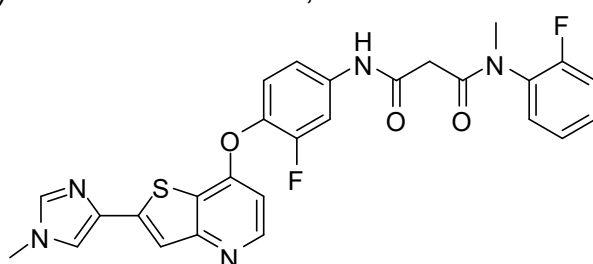
N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



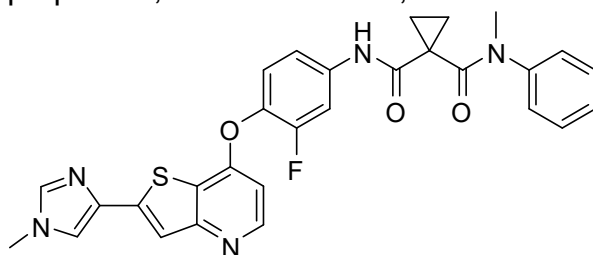
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



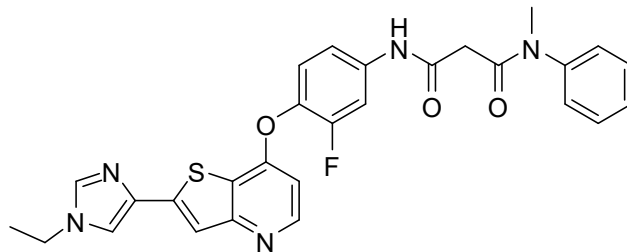
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)-*N*³-metilmalonamida,



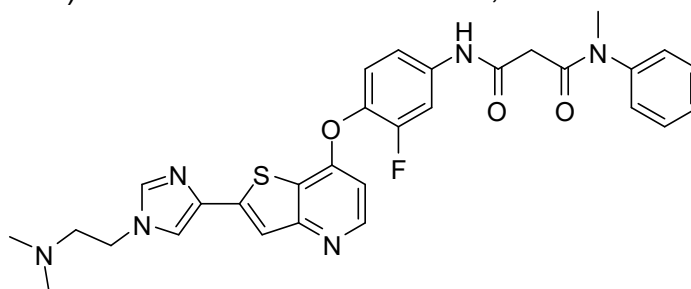
N-(3-flúor-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-metil-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



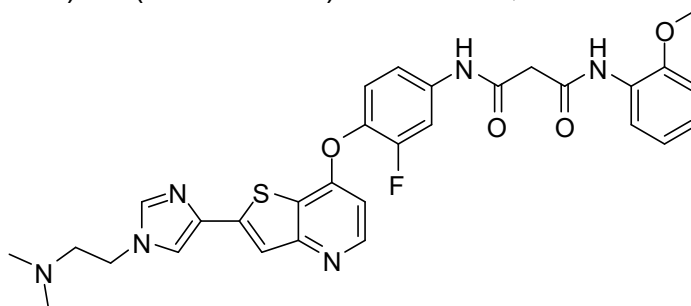
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



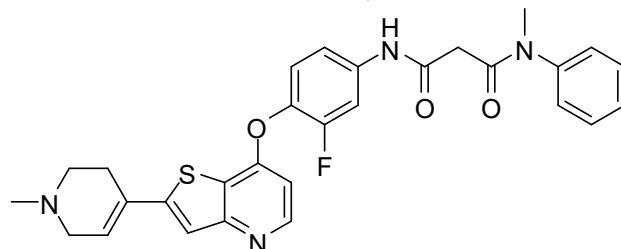
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*] piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



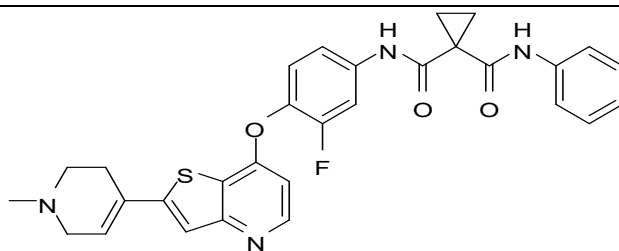
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



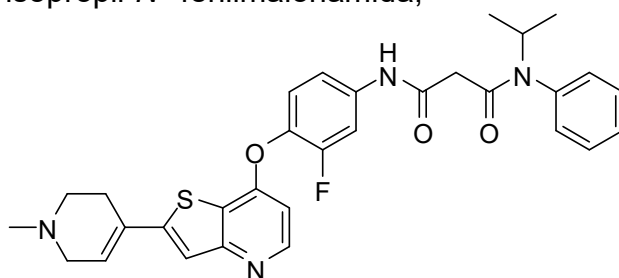
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



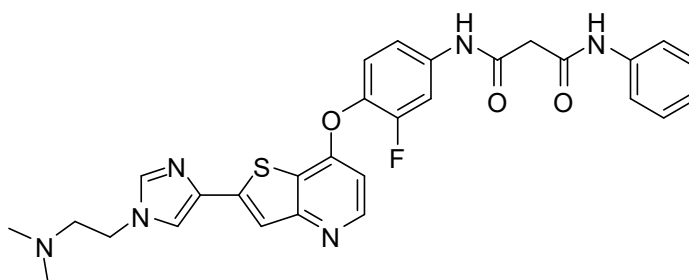
N-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



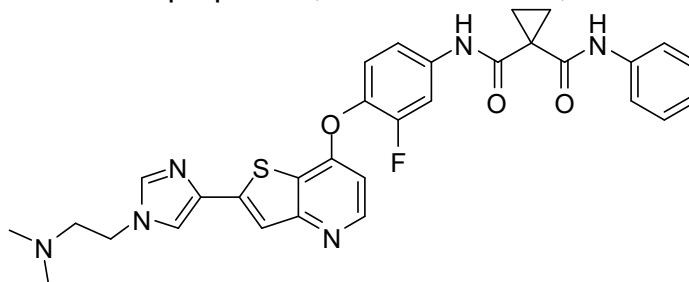
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida,



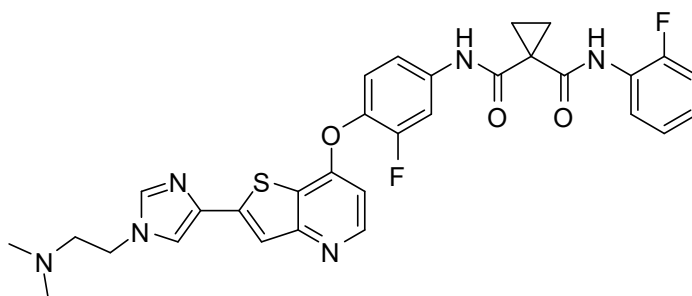
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida,



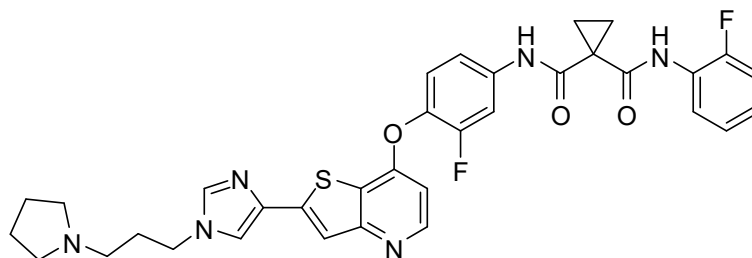
N-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



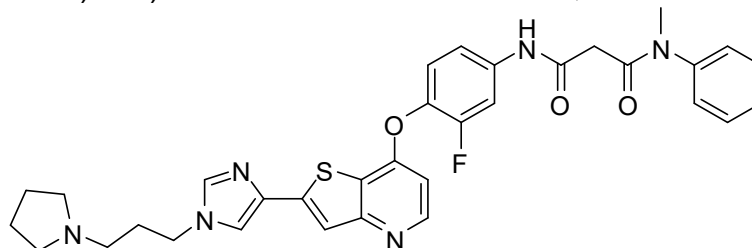
N-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



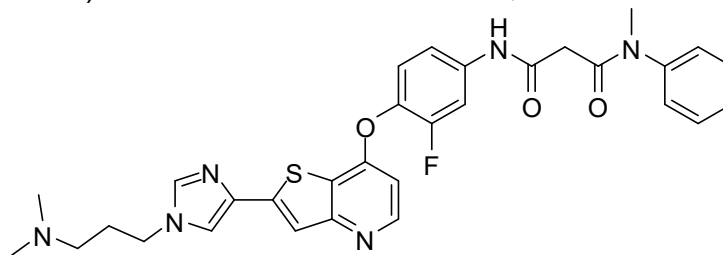
N-(3-flúor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



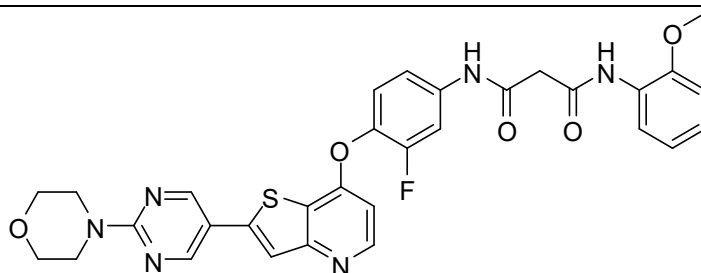
*N*¹-(3-flúor-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



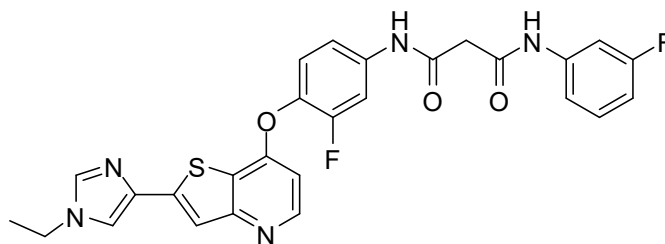
*N*¹-(4-(2-(1-(3-(Dimetilamino)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



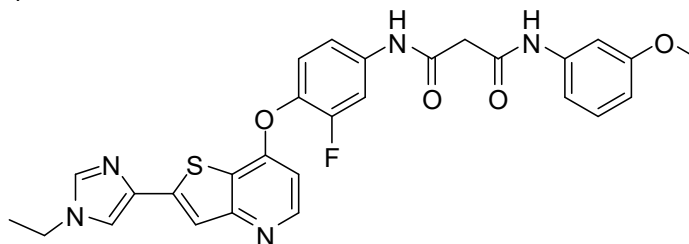
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



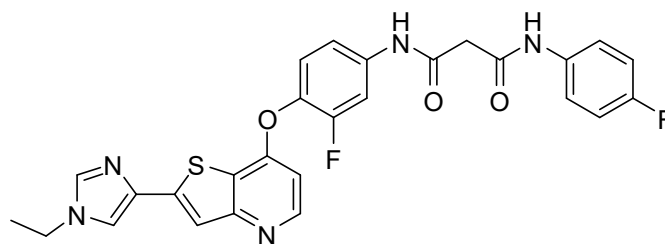
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(3-fluorofenil)malonamida,



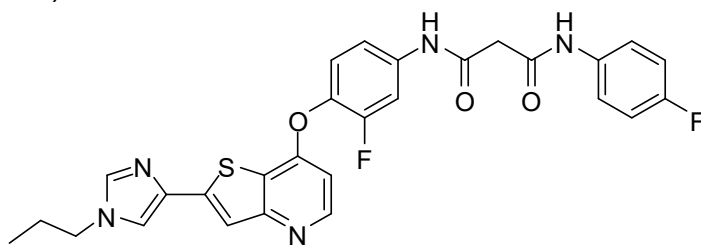
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(3-metoxifenil)malonamida,



*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida,

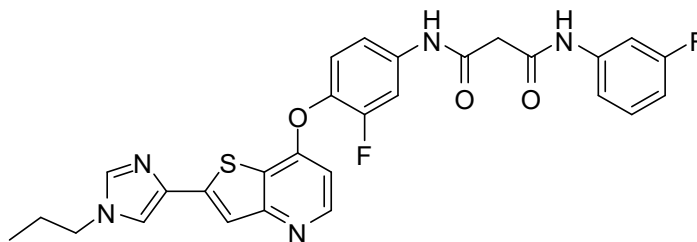


*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida,

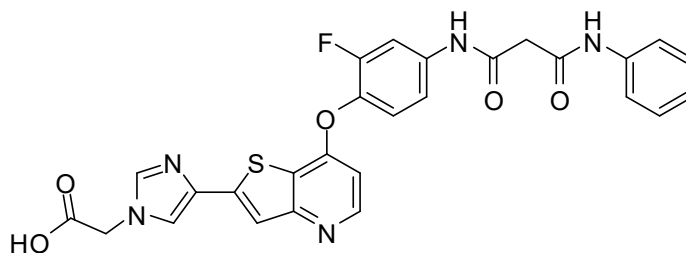


*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-

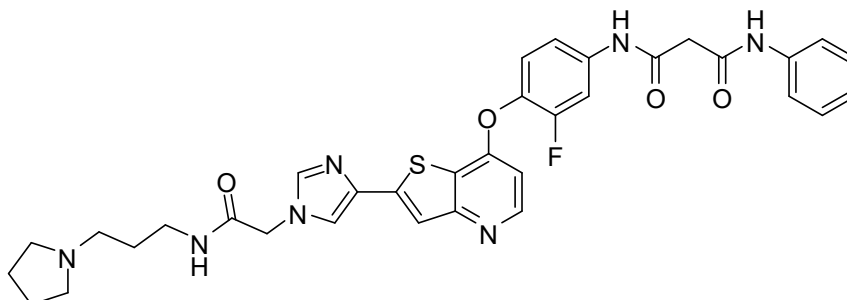
*N*³-(3-fluorofenil)malonamida,



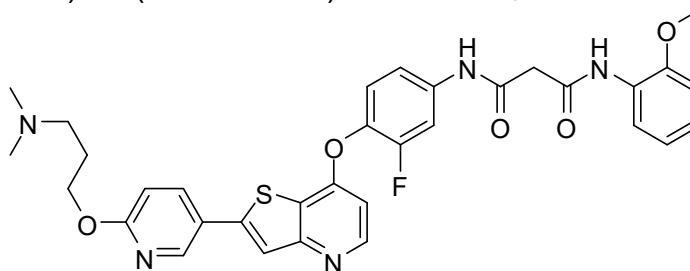
Ácido 2-(4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)acético,



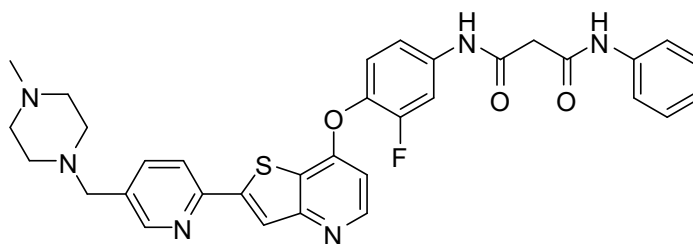
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-oxo-2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



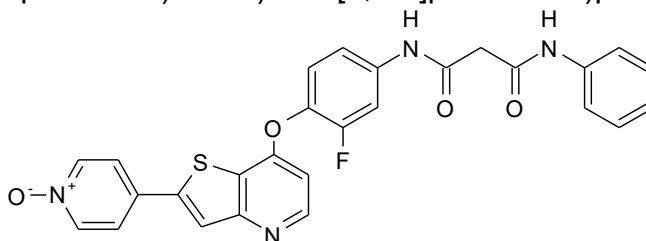
*N*¹-(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propóxi)piridina-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



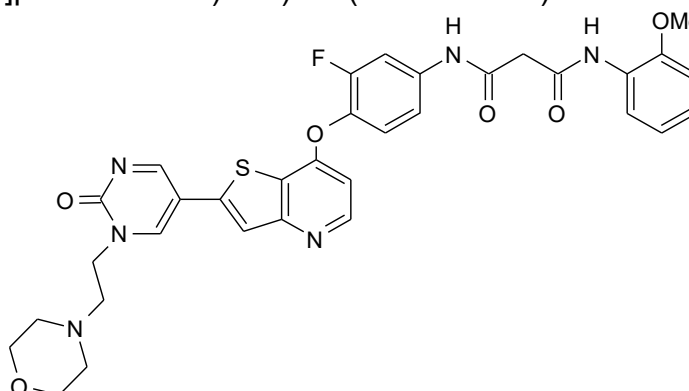
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridina-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



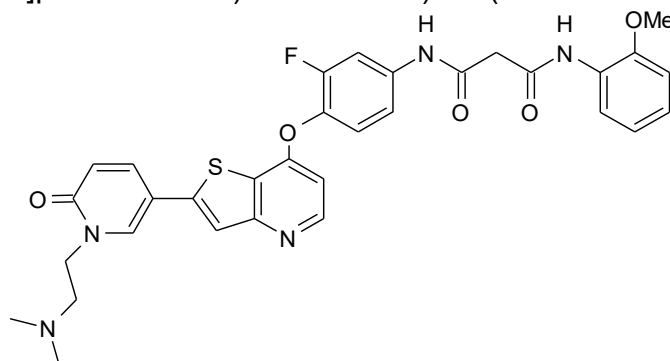
1-Óxido de 4-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina-2-il)piridina,



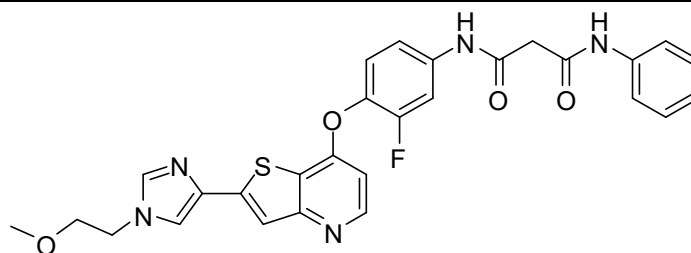
*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-di-hidropirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



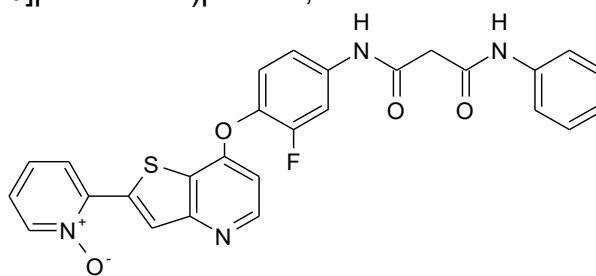
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-il) tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



*N*¹-(3-Flúor-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilóxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,

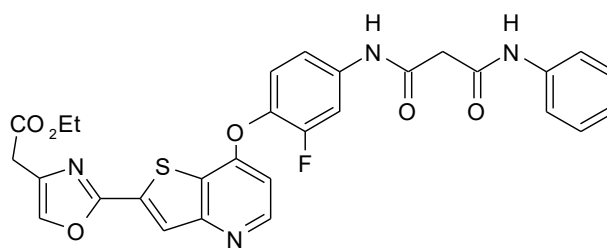


1-Óxido de 2-(7-(2-flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridina-2-il)piridina,



E

2-(2-(7-(2-Flúor-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenóxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)oxazol-4-il)acetato de etila,



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de inibição da sinalização do receptor de VEGF e a sinalização do receptor de HGF.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que é para uso em um animal.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de inibição da atividade proliferativa de uma célula.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método para tratamento de uma doença proliferativa celular em um paciente.