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

(11) PI 0510177-8 B1

(22) Data do Depósito: 22/04/2005

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 31/44; C07D 213/68; C07D 213/73; C07D 213/74; C07D 213/75; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2005 US 11/111,144; 23/04/2004 US 60/564,842; 23/12/2004 US 60/639,178.

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): ROBERT M. BORZILLERI; LYNDON A.M CORNELIUS; ROBERT J. SCHMIDT; GRETCHEN M. SCHROEDER; KYOUNG S. KIM.

(86) Pedido PCT: PCT US2005014120 de 22/04/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/117867 de 15/12/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/10/2006

(57) Resumo: HETEROCICLOS MONOCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE CINASE. A presente invenção é direcionada a compostos tendo a fórmula e métodos para empregá-los para o tratamento de câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO MESMO".**

PEDIDOS RELACIONADOS

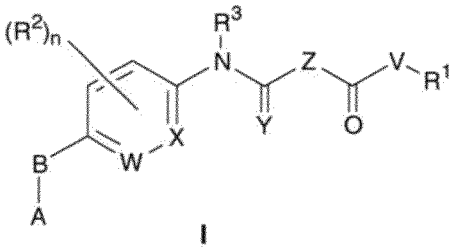
Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob o Título 35 § 119(e) de Pedidos Provisórios dos Estados Unidos n^{os} 60/564.842, depositado em 23 de abril de 2004, e 60/639.178, depositados em 23 de Dezembro de 2004 os conteúdos dos quais estão aqui incorporados por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

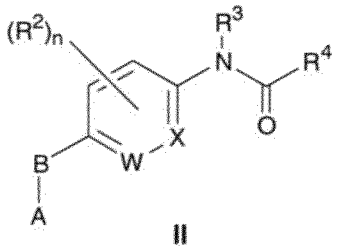
Esta invenção refere-se a compostos que inibem a atividade de proteína tirosina cinase de receptores de fator de crescimento, tal como c-Met, desse modo tornando-os úteis como agentes anticâncer. As composições farmacêuticas que compreendem estes compostos são também úteis no tratamento de doenças, exceto câncer, que são associados com trilhas de transdução de sinal operando através do fator de crescimento e receptores antiangiogênese tal como c-Met.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a compostos tendo fórmulas I e II como descrito abaixo, que são úteis no tratamento de câncer.



I



II

ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R^1 é H, alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, arila, arila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

cada R^2 é independentemente H, halogênio, ciano, NO_2, OR^5, NR^6R^7, alquila, alquila substituída,cicloalquila, cicloalquila substituída, arila,

arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, arilquila, arilalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

B é O, NR^8, NR^8CH_2, S, SO, SO_2, ou CR^9R^{10};

V for NR^{11} ou $-(CR^{37}R^{38})_p-$ contato que quando VR^{11} é N, R^1 é uma alquila ou cicloalquila;

W e X são cada independentemente C ou N;

Y é selecionado de O, S, e NR^{12};

Z é $-CR^{13}R^{14}-$, ou $-(CR^{13}R^{14})_lNR^{15}-$;

1 é 0 a 2;

n é 0 a 4 se W e X ambos forem C, 0 a 3 se um de X ou W for N, e 0 a 2 se X e W ambos forem N;

p é 1 a 4;

R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11} e R^{15} são independentemente selecionado de H, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído;

R^4 é selecionado de arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, e heterocicloalquila substituída, contanto que

(a) se R^4 for fenila

(i) R^4 não é substituído por ambos hidróxi e amido; e

(ii) R^4 não é substituído por $-NRSO_2R-$ em que R é alquila ou arila;

(b) se R^4 é piridila, R^4 não é substituído por ambos hidróxi e metóxi; e

(c) se R^4 é pirimidinila, ela não é substituída por =O;

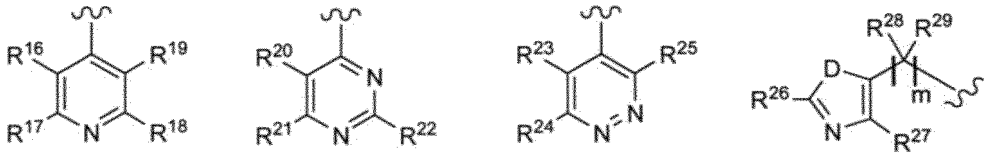
R^9 e R^{10} são independentemente selecionados de H, halogênio, alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

R^{12} é selecionado de H, alquila, alquila substituída, alquenila,

alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, CN, NO_2 ou SO_2NH_2;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionado de H, halogênio, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída ou tomados juntos para formarem um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 8 átomos;

A é selecionado de um dos seguintes:



em que

D é S ou O;

m é 0 to 6;

R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados de H, halogênio, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32}, CO_2R^{33}, $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36}, alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, -CN, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

R^{28} e R^{29} são independentemente selecionados de H, alquila, alquila substituída,cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, ou tomados juntos para formarem um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 8 átomos;

R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, e R^{36} são independentemente selecionados de H, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, alcoxicarbonila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída; e

R^{37} e R^{38} são cada independentemente H, halogênio, ou alquila.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece para compostos de Fórmulas I e II definidos acima, composições farmacêuticas empregando-se tais compostos, e métodos de uso de tais compostos no tratamento de câncer.

O termo "alquila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um alcano monovalente (hidrocarboneto) radical derivado contendo de 1 a 12 átomos de carbono exceto se de outro modo definido. Grupos preferíveis de alquila são grupos de alquila inferior tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo de alquila é opcionalmente um grupo de hidrocarboneto saturado linear, ramificado ou cíclico substituído. Grupos de alquila podem ser substituídos em qualquer ponto de ligação disponível. Um grupo de alquila substituída por outro grupo de alquila é também referido "grupo de alquila ramificada". Os grupos de alquila exemplares incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, Ctila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila, e similares. Substituintes exemplares incluem, porém não são limitados a um ou mais dos seguintes grupos: alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, -CN, arila, heteroarila, halo (tais como F, Cl, Br, I), haloalquila (tais comos CCl_3 ou CF_3), hidroxila, alcóxi, alquiltio, alquilamino, -COOH, -COOR, -C(O)R, -OCOR, amino, carbamoíla (-NHCOOR- ou -OCONHR-), uréia (-NHCONHR-) ou tiol (-SH).

O termo "alquenila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um radical de hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico contendo de 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla de carbono a carbono. Grupos de alquenila podem também ser substituído em qualquer ponto de ligação disponível. Substituintes exemplares de alquenila incluem aqueles listados acima para grupos de alquila.

O termo "alquinila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um radical de hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico contendo de 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla de carbono a carbono. Grupos de alquinila podem também ser substituídos em qualquer ponto disponível de ligação. Substituintes exemplares para grupos de alquinila incluem aqueles descritos acima para grupos de alquila.

Os números no subscrito depois do símbolo "C" definem o número de átomos de carbono que um grupo particular pode conter. Por exemplo "C_{1-6} alquila" significa uma cadeia de carbono saturada, linear ou ramificada tendo de um a seis átomos de carbono; exemplos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, t-butila, n-pentila, sec-pentila, isopentila, e n-hexila. Dependendo do contexto, "C_{1-6} alquila" pode também referir-se a C_{1-6} alquileno que liga-se a dois grupos; exemplos incluem propano-1,3-diila, butano-1,4-*diila,* 2-metil-butano-1,4-diila, etc. "C_{2-6} alquenila" significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono a carbono, e tendo de dois a seis átomos de carbono; exemplos incluem, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, pentenila, e hexenila. Dependendo do contexto, "C_{2-6} alquenila" pode também referir-se a C_{2-6} alquenodiila que liga-se a dois grupos; Exemplos incluem etileno-1,2-diila(vinileno), 2-metil-2-buteno-1,4-diila, 2-hexeno-1,6-diila, etc. "C_{2-6} alquinila" significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla de carbono a carbono, e de dois a seis átomos de carbono; exemplos incluem etinila, propinila, butinila, e hexinila.

O termo "cicloalquila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo é uma espécie de alquila contendo de 3 a 15 átomos de carbono, sem ligações duplas alternantes ou ressonantes entre os átomos de carbono. Ela pode conter de 1 a 4 anéis. Grupos exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, adamantila, etc. Grupos de cicloalquila podem ser substituídos em qualquer ponto disponível de ligação. Substituintes exemplares incluem um ou mais dos seguintes grupos: halogênio, tais como F, Br, ou Cl, hidroxila, alquila, alcóxi, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, e qualquer dos substituintes descritos acima para grupos de alquila.

Os termos "alcóxi" ou "alquiltio" aqui sozinhos ou como parte de outro grupo denotam um grupo de alquila como descrito acima ligado através de uma ligação de oxigênio (-O-) ou uma ligação de enxofre (-S-), respectivamente.

O termo "alquiloxicarbonila" aqui sozinho ou como parte de outro

grupo denota um grupo de alcóxi ligado através de um grupo de carbonila. Um radical de alcoxicarbonila é representado pela Fórmula: -C(O)OR, onde o grupo R é um grupo de C_{1-6} alquila ramificada ou linear, cicloalquila, arila ou heteroarila.

O termo "alquilcarbonila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo de alquila ligado através de um grupo de carbonila.

O termo "alquilcarbonilóxi" aqui sozinho ou como parte de outro grupo denota um grupo de alquicarbonila ligado através de uma ligação de oxigênio.

O termo "arila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a anéis aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, por exemplo, fenila, fenila substituída e similar, bem como grupos que são fundidos, por exemplo, naftila, fenantrenila e similares. Um grupo de arila, desse modo contém pelo menos um anel tendo pelo menos 6 átomos, com até cinco dos tais anéis estando presentes, contendo até 22 átomos neles, com ligações duplas alternantes (ressonantes) entre átomos de carbono adjacentes ou heteroátomos adequados. Grupos de arila podem opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos incluindo, porém não limitado a halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, carbóxi, carbamoíla, alquiloxicarbonila, nitro, alquenilóxi, trifluorometila, amino, cicloalquila, arila, heteroarila, ciano, alquila $S(O)_m$ (m = 0, 1, 2), ou tiol.

Os termos "arilalquila" ou "aralquila" aqui sozinhos ou como partes de outro grupo denotam um grupo de arila como descrito acima ligado através um grupo de alquila, como descrito acima. E exemplo de um grupo de aralquila é um grupo de benzila.

O termo "amino" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a $-NH_2$. Um "amino" pode opcionalmente ser substituído por um ou dois substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, tais como alquila, arila, arilalquila, alquenila, alquinila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, tioalquila, carbonila ou carboxila. Estes substituin-

tes podem ser também substituídos com um ácido carboxílico, qualquer dos substituintes alquila ou arila mencionados aqui. Em algumas modalidades, os grupos de amino são substituídos com carboxila ou carbonila para formarem derivados de *N*-acila ou *N*-carbamoíla.

O termo "heteroarila" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se um grupo monocíclico de 5 a 6 membros aromáticos substituído ou não-substituído, grupos bicíclicos de 9 a 10 membros, e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis. Cada anel do grupo de heteroarila contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio, contato que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel tenha pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos completando os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas um átomo de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou não saturados. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quarternizados. Grupos de heteroarila que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel totalmente aromático porém o outro anel ou anéis fundidos podem ser aromático ou não aromático. O grupo de heteroarila pode ser ligado em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível de qualquer anel. O sistema de anel de pode conter zero, um, dois ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquila, alquila substituída,alquenila, alquinila, arila, nitro, ciano, hidróxi, alcóxi, tioalquila, =O, $-CO_2H$, -C(=O)H, $-CO_2$-alquila, -C(=O)alquila, fenila, benzila, feniletila, fenilóxi, feniltio, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterociclo, heteroarila, -NR'R", -C(=O)NR'R", $-CO_2NR'R"$, -C(=O)NR'R", $-NR'CO_2R"$, -NR'C(=O)R", $-SO_2NR'R"$, e $-NR'SO_2R"$, onde cada de R' e R" é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila substituída, e cicloalquila, ou R' e R" juntamente formando um anel de heterociclo ou heteroarila.

Grupos de heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, diazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tienila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, pirimi-

dinila, piridazinila, triazinila e similares.

Grupos de heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzotiazolila, benzodioxolila, benzoxaxolila, benzotienila, quinolinila, tetraidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila, diidroisoindolila, tetraidroquinolinila e similares.

Grupos de heteroarila tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

O termo "anel heterocíclico" aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um sistema de anel monocíclico saturado ou parcialmente não saturado estável contendo 5 a 7 membros de anel de átomo de carbono e outros átomos selecionados de nitrogênio, enxofre e/ou oxigênio. Preferivelmente, um anel heterocíclico é um anel monocíclico de 5 a 6 membros e contém um, dois, ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. O anel heterocíclico pode ser opcionalmente substituído que significa que o anel heterocíclico pode ser substituído em uma ou mais posições de anéis substituíveis por um mais grupos independentemente selecionados de alquila (preferivelmente alquila inferior), alcóxi (preferivelmente alcóxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferivelmente um alquinoamino inferior), dialquilamino (preferivelmente a di[inferior]alquilamino), ciano, halo, haloalquila (preferivelmente trifluorometila), alcanoíla, aminocarbonila, monoalquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilamido (preferivelmente alquila inferior amido), alcoxialquila (preferivelmente um alcóxi inferior[inferior]alquila), alcoxicarbonila (preferivelmente uma alcoxicarbonila inferior), alquilcarbonilóxi (preferivelmente uma alquilcarbonilóxi inferior) e arila (preferivelmente fenila), a referida arila sendo opcionalmente substituído por grupos de halo, alquila inferior e alcóxi inferior. Exemplos de tais anéis heterocíclicos são isoxazolila, imidazolinila, tiazolinila, imidazolidinila, pirrolila, pirrolinila, piranila, pirazinila, piperidila, morfolinila e triazolila. O anel heterocíclico pode ser ligado à estrutura origem através de um átomo de carbono ou através qualquer heteroátomo de heterocíclico que resulta na

estrutura estável.

O termo "heteroátomo" significa O, S ou N, selecionado em uma base independente. Deve-se observar que qualquer heteroátomo com valências não satisfeitas é assumido ter o átomo de hidrogênio para satisfazer as valências.

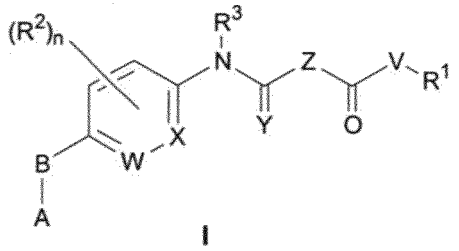
O termo "halogênio" ou "halo" refere-se a cloro, bromo, flúor ou iodo selecionado em uma base independente.

Quando um grupo funcional é denominado "protegido", isto significa que o grupo está em forma modificada para impedir reações colaterais indesejadas no sítio protegido. Grupos de proteção adequados para os compostos da presente invenção serão reconhecidos a partir do presente pedido, considerando o nível de experiência na técnica, e com referência a livros didáticos padrão, tal como Greene, T.W. e outro, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y. (1991).

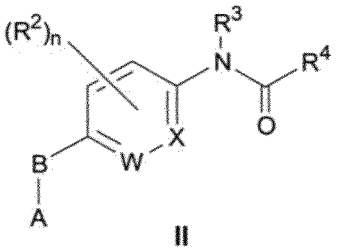
Como empregado aqui, o termo "paciente" abrange todas as espécies de mamíferos.

Exemplos adequados de sais dos compostos de acordo com a invenção com ácidos inorgânicos ou orgânicos são cloridrato, bromidrato, sulfato, metanossulfonato, maleato, fumarato, e fosfato. Sais que são inadequados para usos farmacêuticos, porém que podem ser empregados, por exemplo, para a isolação ou purificação de compostos livres I ou II, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são também inclusos.

Em geral, a presente invenção compreende compostos tendo Fórmula I ou II:



I



II

ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste em que:

R^1 é H, alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, arila, arila substituída, alquenila,

alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

cada R^2 é independentemente H, halogênio, ciano, NO_2, OR^5, NR^6R^7, alquila, alquila substituída,cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, arilquila, arilalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

B é O, NR^8, NR^8CH_2, S, SO, SO_2, ou CR^9R^{10};

V for NR^{11} ou $-(CR^{37}R^{38})_p-$ contato que quando V for N, R^1 seja uma alquila ou cicloalquila;

W e X são cada independentemente C ou N;

Y é selecionado de O, S, e NR^{12};

Z é $-CR^{13}R^{14}-$, ou $-(CR^{13}R^{14})_lNR^{15}-$;

1 é 0 a 2;

n é 0 a 4 se W e X ambos forem C, 0 a 3 se um de X ou W for N, e 0 a 2 se X e W ambos forem N;

p é 1 a 4;

R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11} e R^{15} são independentemente selecionados de H, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído;

R^4 é selecionado de arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, e heterocicloalquila substituída, contanto que

(a) se R^4 for fenila

(i) R^4 não é substituído por ambos hidróxi e amido; e

(ii) R^4 não é substituído por $-NRSO_2R-$ em que R é alquila ou arila;

(b) se R^4 for piridila ,R^4 não é substituída por ambos hidróxi e metóxi; e

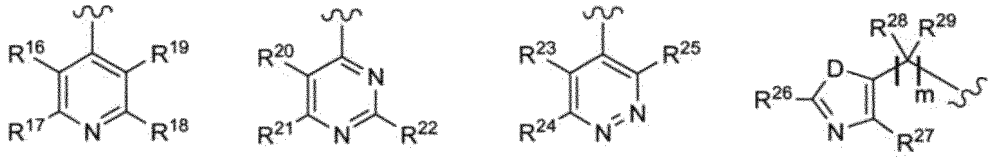
(c) se R^4 for pirimidinila, ela não é substituído por =O;

R^9 e R^{10} são independentemente selecionado de H, halogênio, alquila, alquila substituída,cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

R^{12} é selecionado de H, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, CN, NO_2 ou SO_2NH_2;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionado de H, halogênio, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída ou tomados juntos para formarem um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 8 átomos;

A é selecionado de um dos seguintes:



em que,

D é S ou O;

m é 0 to 6;

R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} e R^{27} são independentemente selecionado de H, halogênio, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32}, CO_2R^{33}, $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36}, alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, -CN, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída;

R^{28} e R^{29} são independentemente selecionado de H, alquila, alquila substituída,cicloalquila, cicloalquila substituída, arila, arila substituída, ou tomados juntos para formarem um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 8 átomos;

R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, e R^{36} são independentemente selecionado de H, alquila, alquila substituída,alquenila, alquenila substituída, alqui-

nila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, alcoxicarbonila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída; e

R^{37} e R^{38} são cada independentemente H, halogênio, ou alquila.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^1 é uma fenila substituída ou não-substituída, tais como fluorofenila, uma C_1 a C_4 alquila substituída ou não-substituída, tal como metila, ou uma C_3 a C_8 cicloalquila substituída ou não-substituída, tal como cicloexila ou ciclopentila.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^2 é C_1 a C_4 alquila, halogênio, ou haloalquila.

Em algumas modalidades da presente invenção, R^4 é opcionalmente fenila substituída, ou um nitrogênio de 5 a 6 membros contendo um grupo de heteroarila, tal como piridila, piridinona, pirazolila, ou pirrolidila.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, B é O, $NHCH_2$, CH_2 ou CH(OH); Y é O ou S e Z é $-CR^{13}R^{14}$ ou $-NR^{15}$ em que R^{13}, R^{14}, e R^{15} são cada H.

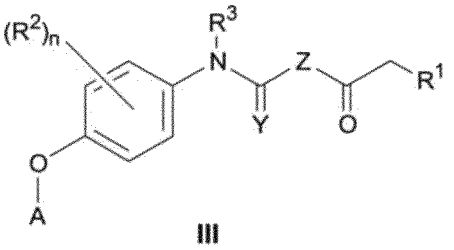
Em algumas modalidades da presente invenção, A é uma piridina ou pirimidina opcionalmente substituída, em que o substituinte é alquila, alquenila, alquinila, halogênio, cicloalquila, heterocicloalquila, $-NR^{39}COR^{40}$, $-NR^{39}C(O)_2R^{40}$, $-NR^{41}R^{42}$, ou $-C(O)NR^{43}R^{44}$, em que R^{39} · R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, e R^{44} são independentemente H, alquila inferior, alquila substituída inferior, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, ou $-NR^{43}R^{44}$ formam uma heterocicloalquila.

De acordo com algumas modalidades da presente invenção, A é uma piridina substituída por $-NR^{41}R^{42}$, $-NR^{39}COR^{40}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, halogênio, C_1 a C_4 alquila, opcionalmente substituída por hidróxi, hidroxialquilamino, alquilamino, aminoalquilamino, ou heteroarilalquila; ou $-C{=}C-R^{45}$, $-C{\equiv}C-R^{46}$, em que R^{45} e R^{46} são alquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, $-C(O)R^{47}$, $-NR^{39}COR^{40}$, arila, ou heteroarila; ou a piridina é

substituída por arila, tal como fenila, que pode ser também substituída por $CONH_2$, metila, aminoetila, hidroxietila, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$, ou CH_2CONH_2; a piridina pode também ser substituída por grupos de piridila ou piperidila.

De acordo com algumas modalidades da presente invenção, A é uma pirimidina opcionalmente substituída. Substituintes preferíveis incluem $-NR^{41}R^{42}$, ou $-NR^{39}CO_2R^{40}$, em que R^{41} e R^2 são preferivelmente H ou metila e R^{39} e R^{40} são preferivelmente, H ou alquila.

Em uma modalidade da presente invenção, compostos tendo a seguinte fórmula III:

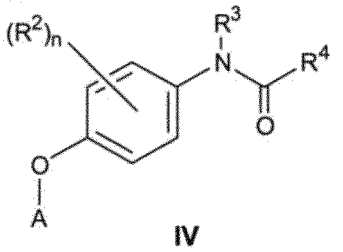


III

em que,

R^1 é opcionalmente fenila substituída ou alquila; Z é NH ou NCH_3; R^2 é F, Cl, CH_3 ou CF_3; R^3 é H; e Y é O ou S. Em algumas modalidades, R^1 é C_3 a C_7 cicloalquila, fenila substituída ou não-substituída, ou $-(CH_2)_n-R^{50}$ em que n é 1 a 3, R^{50} é H, fenila substituída ou não-substituída, amino, amido, CN, $-C(O)_2H$, ou $-C(O)_2CH_3$.

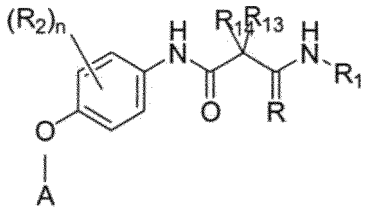
Em algumas modalidades da presente invenção, compostos tendo a seguinte Fórmula IV:



IV

em que R^2 é halo ou H; R^3 é H; R^4 é opcionalmente fenila substituída, opcionalmente pirazol substituído, ou opcionalmente piridila, piridinona ou piridina-N-óxido substituído.

Em uma modalidade da presente invenção, compostos são da seguinte Fórmula V:



V

em que R^1 é opcionalmente alquila ou cicloalquila; A é opcionalmente piridina pirimidina substituída; e R_2 é halo ou H; e R^{13} e R^{14} são ou H ou juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma cicloalquila, tal como ciclopropila.

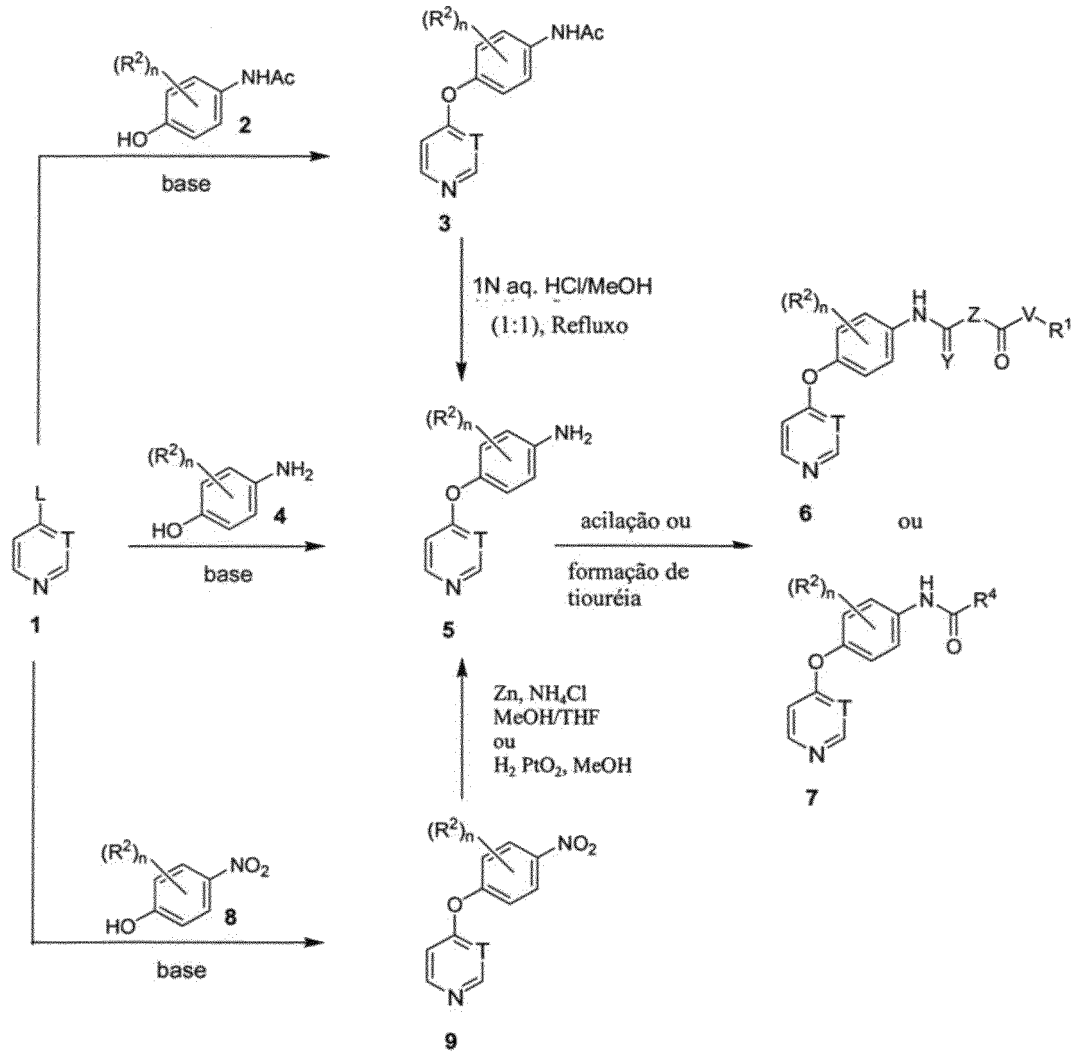
A invenção também fornece métodos para tratar uma doença proliferativa, tal como câncer administrando-se a uma espécie de mamífero em necessidade de tratamento uma quantidade efetiva de um composto de fórmulas I ou II, como definido acima. Em outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar uma doença proliferativa por meio de modulação de Met cinase administrando-se a uma espécie de mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade efetiva de um composto de fórmulas I ou II, como definido acima, em combinação (simultaneamente ou sequencialmente) com pelo menos um outro agente anticâncer. Em uma modalidade preferida, a doença proliferativa é câncer.

Certas compostos de Fórmulas I e II podem geralmente ser preparados de acordo com os seguintes esquemas 1-14, Os compostos são sintetizados facilmente empregando-se métodos sintéticos conhecidos por alguém versado na técnica. Solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos de Fórmulas I e II incluem-se também no escopo da presente invenção. Métodos de solvação são geralmente conhecidos na técnica. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser na forma livre ou forma de hidrato, e podem ser obtidos por métodos exemplificados pelos seguintes esquemas abaixo.

Vias gerais para análogo de piridina e pirimidina descritos na invenção são ilustrados no Esquema 1, Uma pirimidina ou piridina apropriadamente substituída **1** pode ser tratada com fenóis funcionalizados **2**, **4**, e **8** na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, ou

carbonato de potássio, para fornecer os éteres desejados **3**, **5**, e **9**, respectivamente. A remoção do grupo de proteção de acetamida do composto **3** com HC1 aquoso em metanol fornecendo a chave intermediária **5**. Alternativamente, anilina **5** pode ser obtida do composto **9** por meio de redução do grupo de nitro com ou pó de zinco e cloreto de amônio ou catalisador Adams (óxido de platina (IV)) sob condições de hidrogenação. Análogos **6** e **7** podem então ser preparados por acilação de anilina **5** com, por exemplo, isocianatos, cloreto de ácidos ou por tratamento com um ácido carboxílico e um reagente de acoplamento, tal como: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfônio (Reagente BOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (PiBroP), tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU). Formação da aciltiuréia de **6** (Y = S, Z = NH) pode ser realizado tratando-se anilina 5 com um isotiocianato apropriadamente substituído

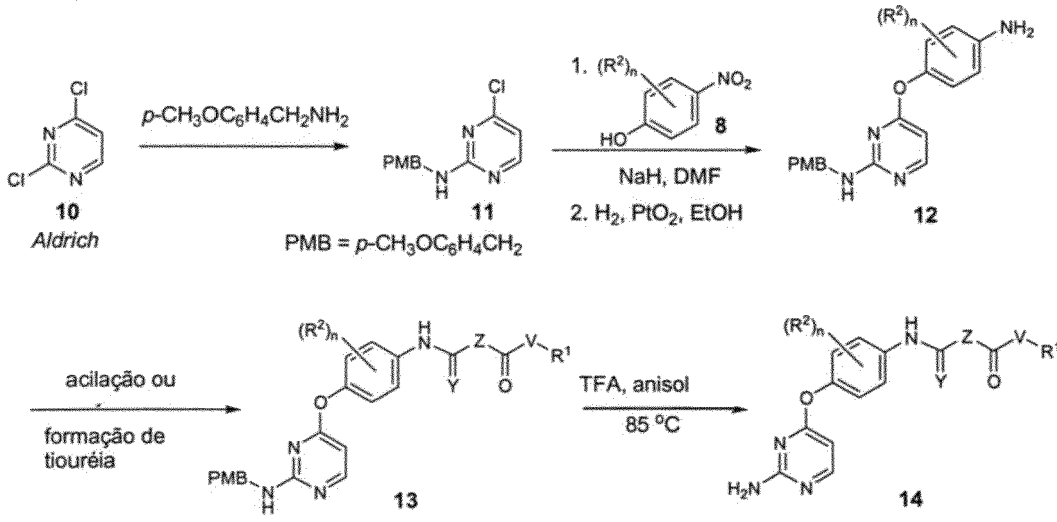
ESQUEMA 1



T = CR^{19} ou N
L = grupo de partida, tal como um halogênio ou NO_2

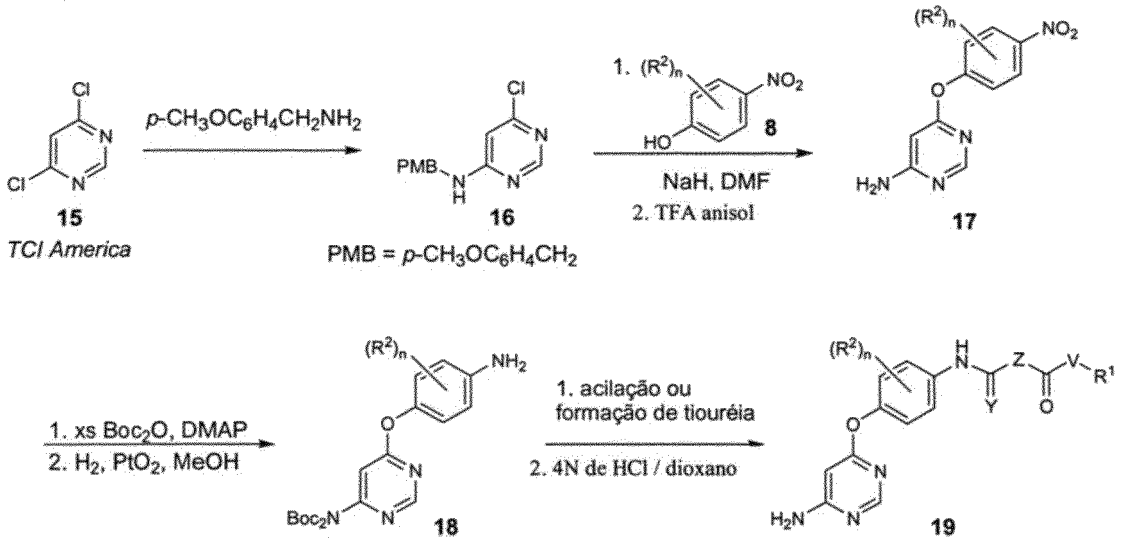
Os dois diferentes análogos de aminopirimidina regioisoméricos **14** e **19** podem ser preparados empregando-se as vias delineadas nos ESQUEMAS 2 e 3, Aminopirimidina protegida por PMB **11**, deriva de 2,4-dicloropirimidina comercialmente disponível (**10,** Aldrich), pode ser convertido em éter **13** por meio de anilina **12** empregando-se a mesma química delineadas no ESQUEMA 1, A remoção do grupo de PMB de **13** pode ser realizada com ácido trifluoroacético e anisol para gerar o composto **14,**

ESQUEMA 2



Similarmente, aminopirimidina protegida por PMB **16**, derivado de 4,6-dicloropirimidina comercialmente disponível (**15**, TCI America), pode ser convertido em éter **17** seguindo a etapa de desproteção de PMB (ESQUEMA 3). Bis-Boc (*t*-butiloxicarbonila) proteção da amina de **17** com excesso de dicarbonato de di-*terc*-butila seguido por hidrogenização com catalisador Adams fornece anilina **18,** Amina **19** pode ser obtida de composto **18** seguindo uma etapa de acilação ou formação de tiouréia e a remoção dos grupos de proteção Boc sob condições acídicas.

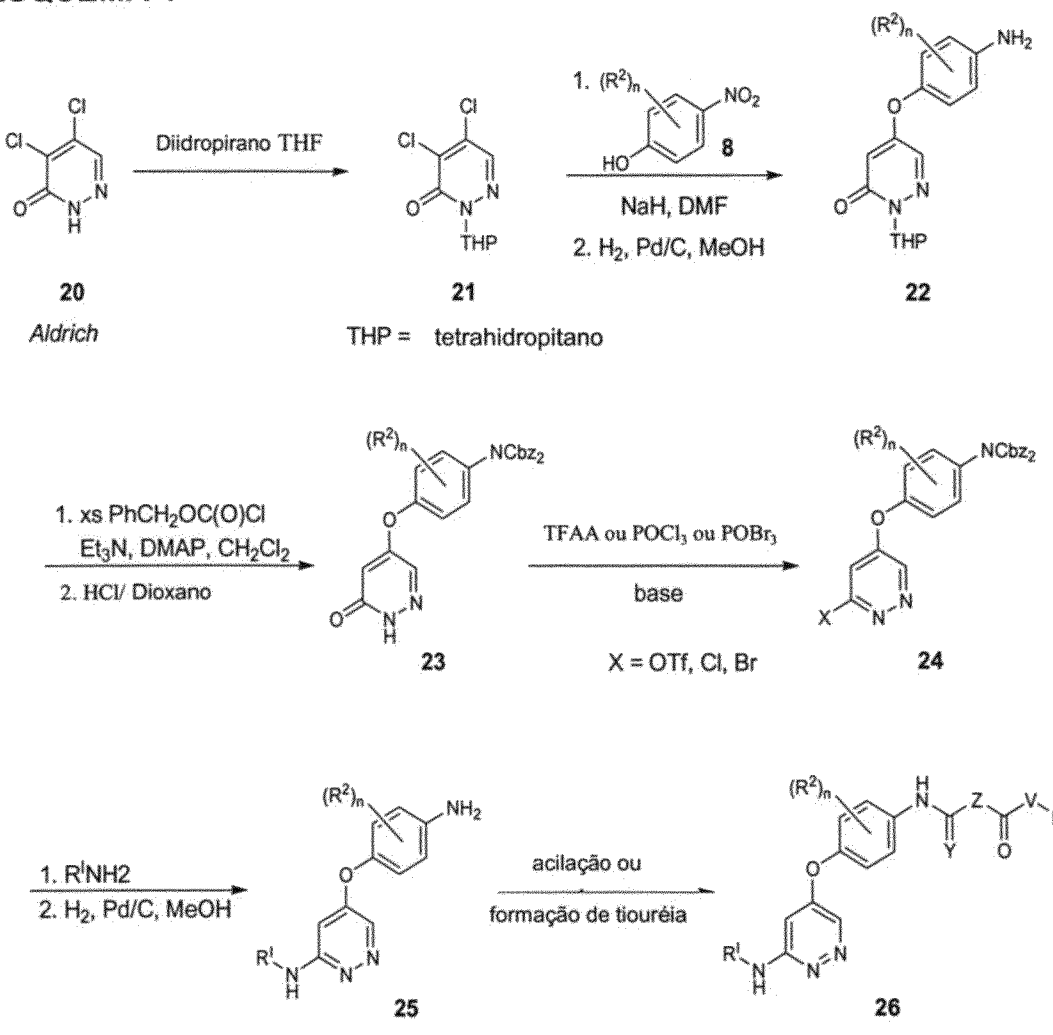
ESQUEMA 3



Derivados de aminopiridazina **26** podem ser preparados empregando-se a via sintética definida no ESQUEMA 4 que é baseado na química similar citada nas seguintes referências: Chung, H.-A. e outro, *J. Heterocy-*

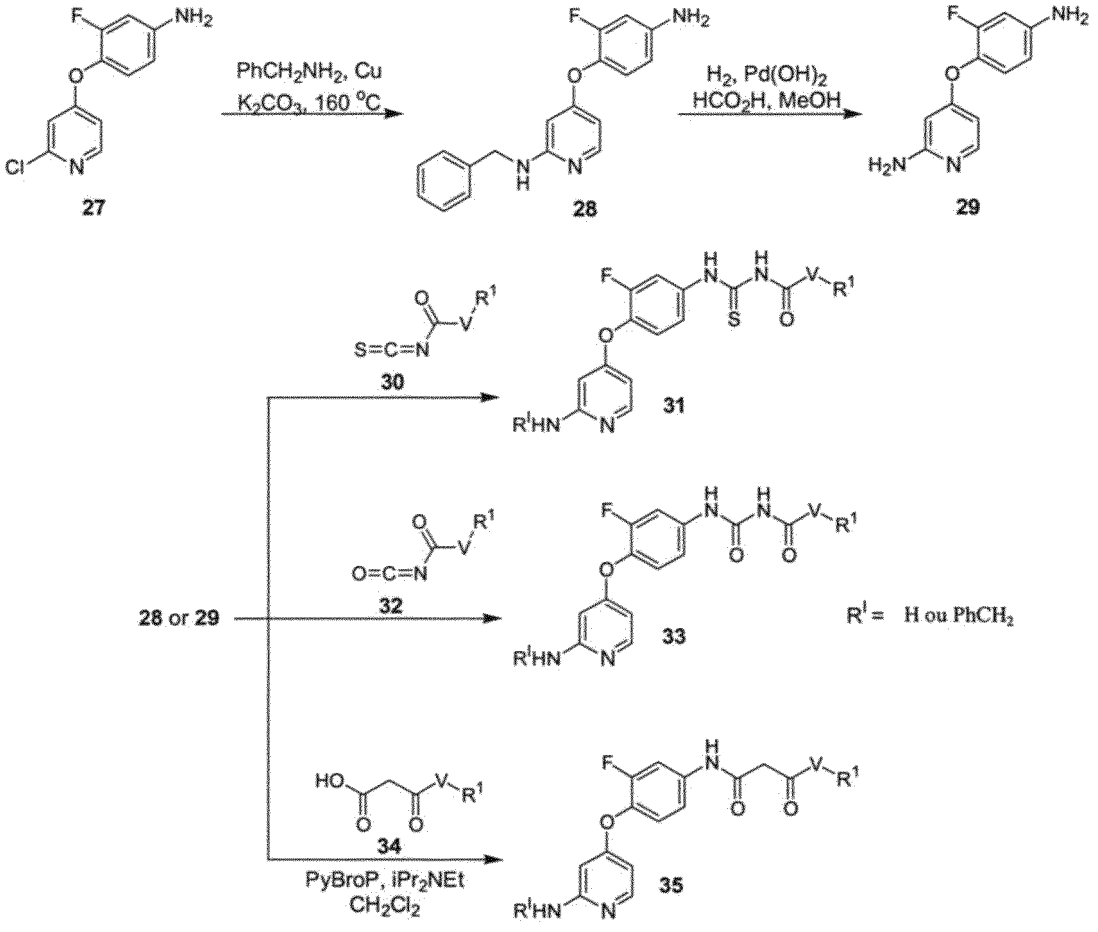
clic Chem. **1999**, *36*, 905-910 e Bryant R. D. e outro, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1473-1476, a descrição dos quais estão aqui incorporados por referência. 4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (**20**, Aldrich) pode ser protegido com, por exemplo um grupo de tetraidropirano (THP) para fornecer o intermediário **21,** Tratamento de composto **21** com um fenol apropriadamente substituído e uma base (isto é, hidreto de sódio) seguido por redução do nitro contendo intermediário sob condições de hidrogenação catalística pode fornecer anilina **22**. Proteção do grupo de anilina **22** como carbamato de bis-benzila (Cbz) seguido por remoção do grupo THP sob condições acídicas podem fornecer o composto **23**. Tratamento de composto **23** com ou anidrido trifluoroacético (TFAA), oxicloreto fosforoso ou brometo fosforoso na presença de uma base, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina pode introduzir o grupo de partida necessário na posição 3 de composto **24,** Deslocamento do grupo de partida X de composto **24** com uma amina apropriadamente substituída, seguido por remoção de grupos Cbz podem gerar intermediário **25,** Anilina **25** pode ser convertida em análogo de 3-amino-piridazina desejada **26** empregando-se química previamente descrita nos ESQUEMAS **1**-3,

ESQUEMA 4



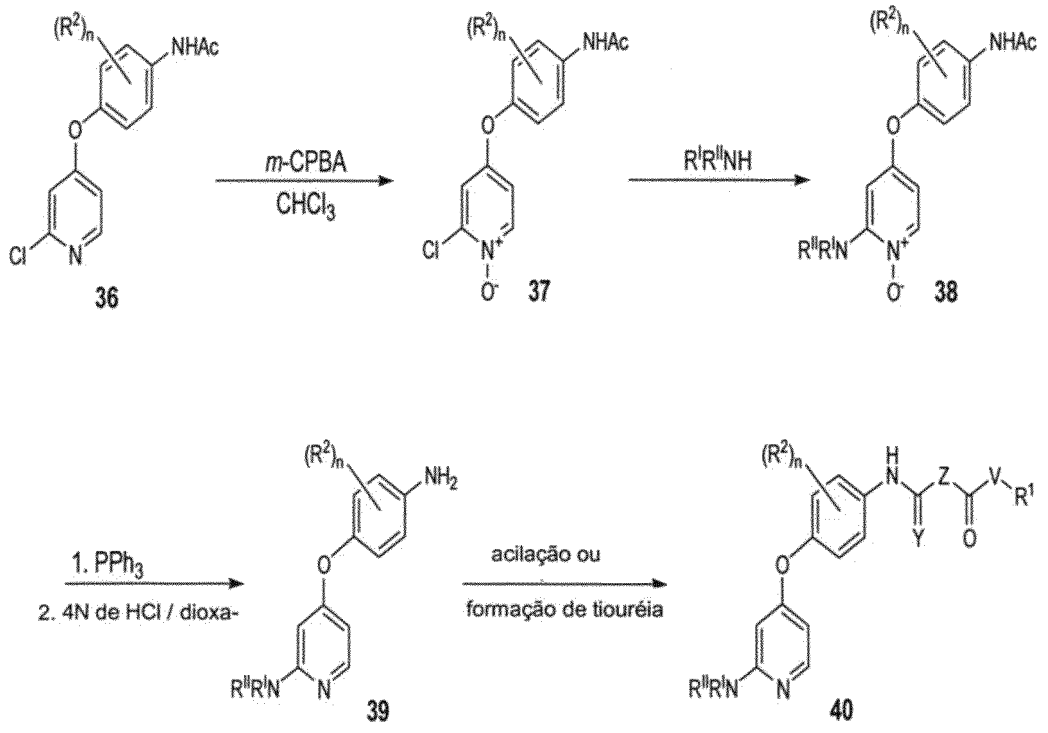
Derivados de 2-aminopiridina podem ser preparados empregando-se as vias delineadas nos ESQUEMAS 5 e 6, Anilina **27**, derivada química descrita no ESQUEMA 1 pode ser convertida em intermediário **28** em aquecimento com pó de Cobre e carbonato de potássio em benzilamina (ESQUEMA 5). A remoção de grupo de proteção de benzila de composto **28** sob condições de hidrogenação catalística com paládio sobre carbono fornece aminopiridina **29,** Os intermediários **28** ou **29** podem ser tratados com isotiocianatos **30**, isocianatos **32**, e ácidos carboxílicos **34** na presença de um reagente de acoplamento para fornecer aciltiouréia **31**, aciluréia **33**, e amida **35**, respectivamente.

ESQUEMA 5



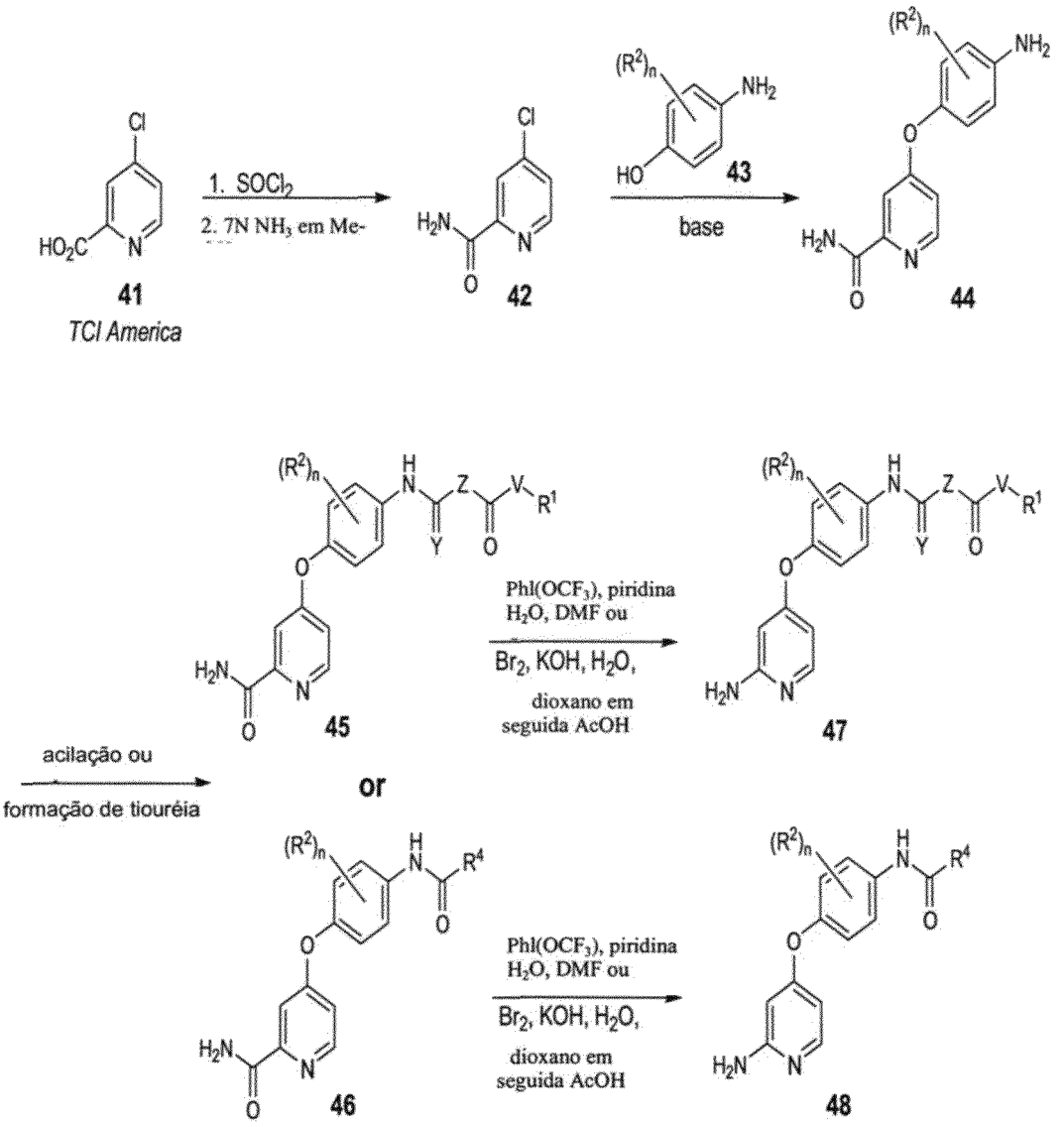
Em um método relacionado, o intermediário 2-cloropiridina **36**, obtido empregando-se a química descrita no ESQUEMA 1 pode ser convertido no *N*-óxido **37** empregando-se o ácido 3-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA) em clorofórmio (veja, WO2004/002410) (ESQUEMA 6). Tratamento do composto **37** com uma amina propriamente substituída pode fornecer intermediário **38**. A redução de *N*-óxido do composto **38** com, por exemplo trifenilfosfina, seguido por remoção do grupo de proteção de acetamida sob condições acídicas pode fornecer anilina **39**. A conversão de anilina **39** em análogo desejado **40** pode ser realizada empregando-se química previamente descrita nos ESQUEMAS 1-5,

ESQUEMA 6



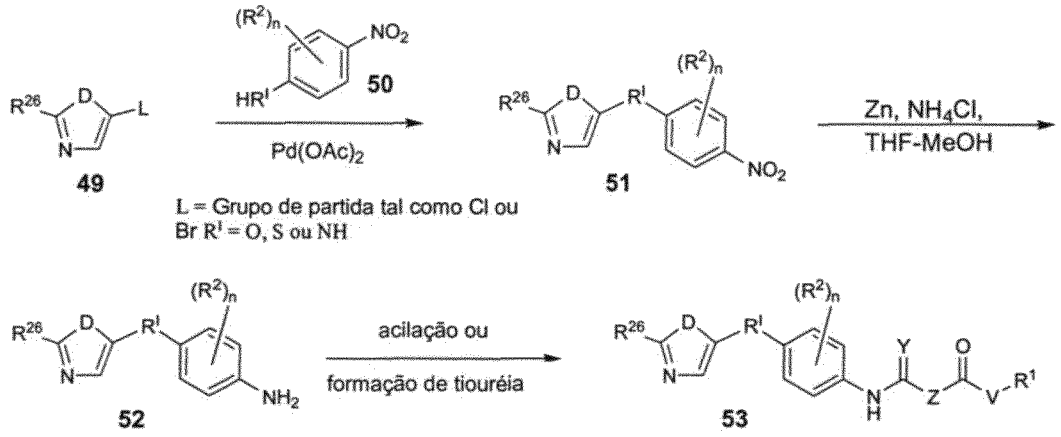
Em um método alternativo para os compostos relacionados com **40**, os derivados de 2-aminopiridina **47** e **48** pode ser preparado de acordo com a seqüência sintética ilustrada no ESQUEMA 7. Para esta finalidade, o ácido 4-cloropicolínico (**41**, TCI America) pode ser convertido em 4-cloropicolinamida (**42**) empregando-se um procedimento de duas etapas envolvendo tionilcloreto seguido por amônia em metanol. O acoplamento de intermediário **42** com derivado de 4-aminofenol **43**, na presença de uma base, tal como *t*-butóxido de potássio pode fornecer o derivado de picolinamida **44**. Uma acilação ou formação de aciluréia do intermediário **44** pode fornecer intermediários tais como **45** e **46**. O tratamento dos derivados picolinamida **45** e **46** com ou bis-(trifluoroacetóxi)-iodobenzeno, piridina e água em DMF ou bromo, hidróxido de potássio em água promove um redisposição Hofmann para gerar derivados desejáveis de 2-aminopiridina **47** e **48,**

ESQUEMA 7

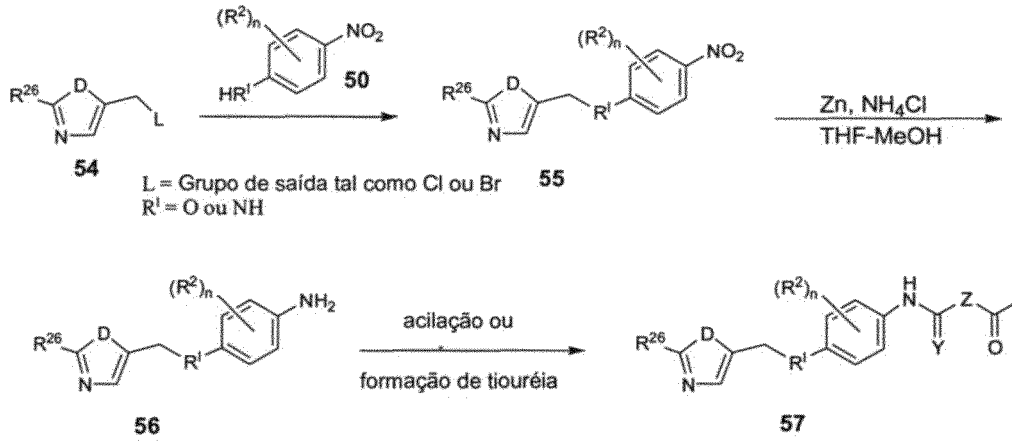


O tiazol contendo compostos **53**, **57** e **62** pode ser preparado empregando-se as vias sintéticas descritas nos ESQUEMAS 8-10, O deslocamento dos grupos de saída de **49** (ESQUEMA 8) ou **54** (ESQUEMA 9) com uma anilina/fenol **50** pode fornecer intermediários **51** e **55**, respectivamente. A redução dos substituintes de nitro de **51** e **55** com pó de zinco e cloreto de amônio em uma mistura de THF-MeOH deve gerar anilinas **52** e **56**, respectivamente. A conversão de anilinas **52** e **56** nos compostos desejados **53** e **57** pode ser realizada empregando-se química previamente descrita (*vide supra*).

ESQUEMA 8

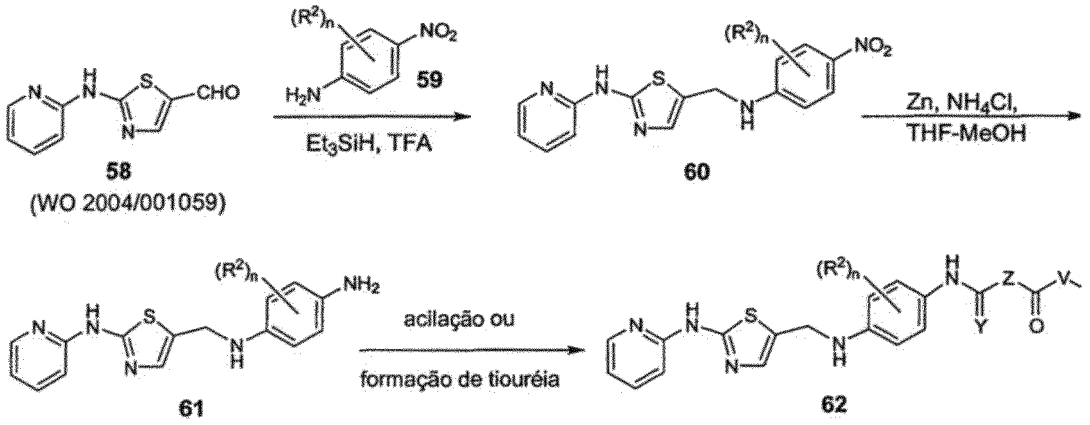


ESQUEMA 9



A aminação redutiva de aldeído **58** pode ser obtida empregando-se métodos descritos em WO 2004/001059, aqui incorporado por referências em sua totalidade, empregando-se uma anilina apropriadamente substituída **59** pode fornecer o intermediário de nitro **60** (ESQUEMA 10). O intermediário de aminotiazol desejado **62** pode então ser obtido empregando-se a química similar aquela que foi descrita nos ESQUEMAS 8 e 9,

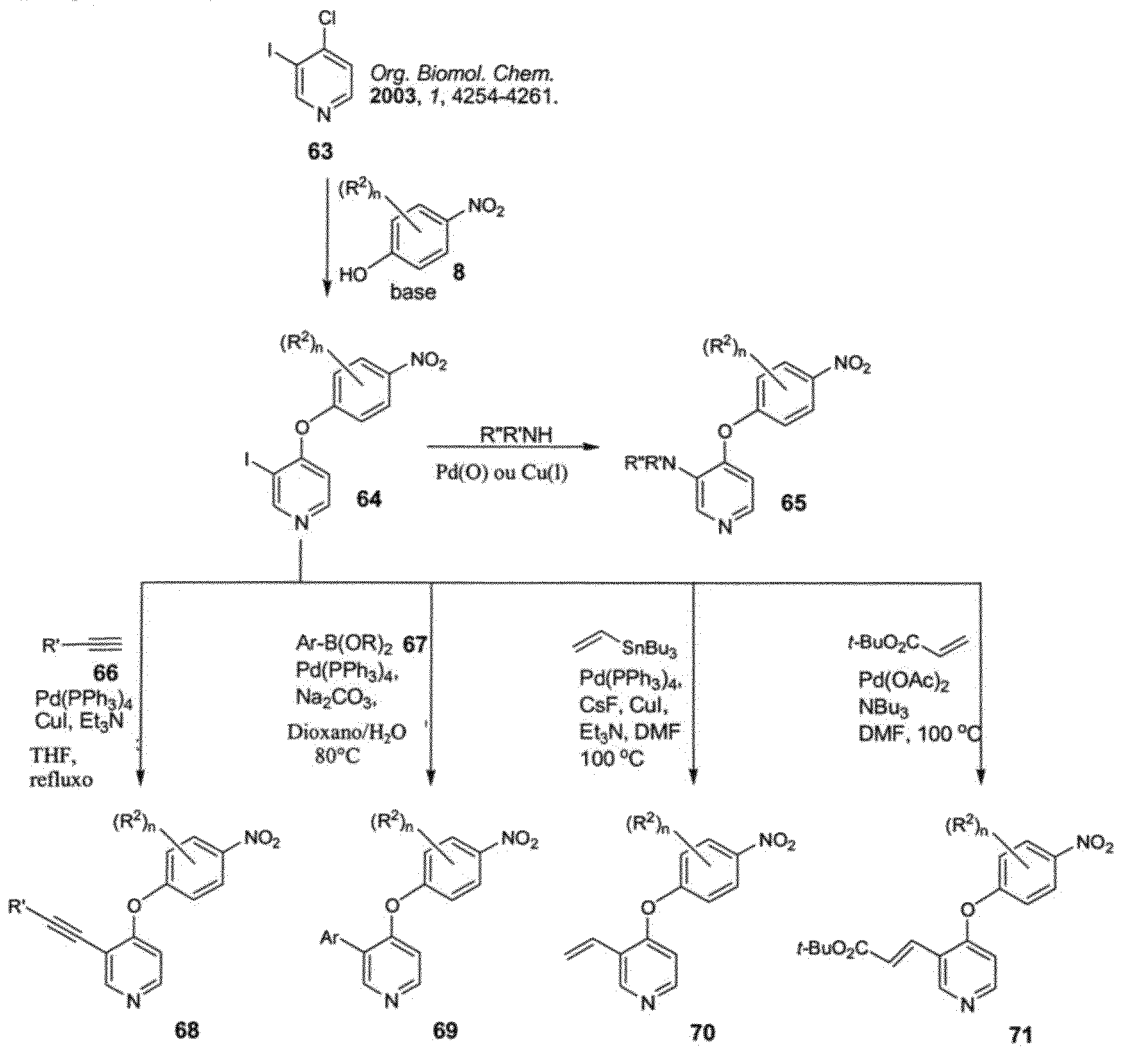
ESQUEMA 10



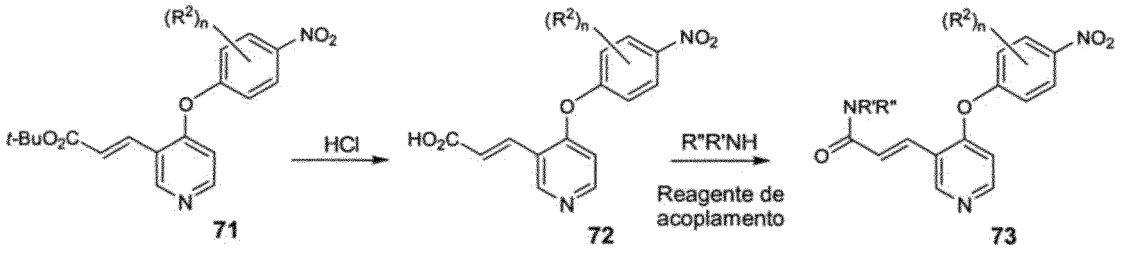
A incorporação de vários substituintes na posição 3 do núcleo de piridina pode ser realizada empregando-se a química previamente delineada no ESQUEMA 11, Para esta finalidade, 4-cloro-3-iodopiridina (**63**, Tabanella, S. e outro, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4254-4261), pode ser acoplado com o derivado de 4-nitrofenol **8** na presença de uma base, tal como diisopropiletilamina (base de Hunig) para fornecer o intermediário de iodeto desejado **64,** Uma variedade de reações de acoplamento mediado organometálico pode então ser realizada com o derivado de iodeto **64**, exemplos dos quais são ilustrados no ESQUEMA 11, O iodeto **64** pode ser tratado com as aminas (R"R'NH), alquinas substituídas **66**, arilboronatos **67**, vinilestananos, e ésteres α,β-insaturados na presença de um catalisador de paládio ou cobre para fornecer os intermediários **65**, **68-71**, respectivamente. A porção de nitro dos compostos **65** e **68-71** pode ser reduzida com, por exemplo, pó de zinco e cloreto de amônio em uma mistura de THF-MeOH, e os intermediários de anilina resultantes podem ser acilados empregando-se a química previamente empregando-se descrita nos ESQUEMAS 1-5,

O intermediário **71** pode então ser convertido em amidas α,β-insaturadas **73** (ESQUEMA 12). O composto **72**, derivado de ácido que promoveu a hidrólise de éster **71**, pode ser acoplado com várias aminas (R"R'NH) na presença de um reagente de acoplamento tal como, porém não limitado a EDCI, TBTU, DCC, para fornecer a amida intermediária desejada **73,** A redução da porção de nitro de **73** e acilação subseqüente do intermediário de anilina requisitado pode ser realizado empregando-se a química previamente descrita nos ESQUEMAS 1-5,

ESQUEMA 11



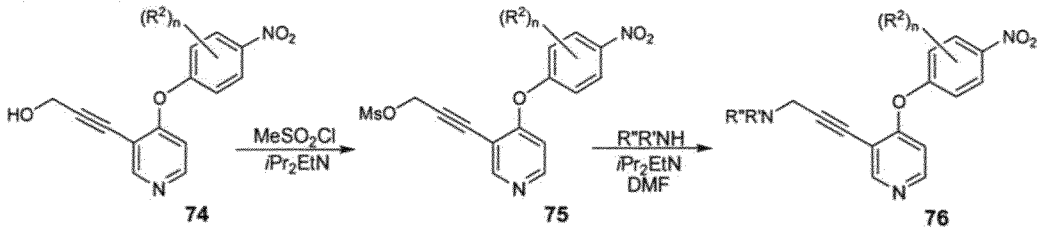
ESQUEMA 12



O intermediário **74** pode também ser ainda modificado para preparar aminas propargílicas **76** (ESQUEMA 13). A mesilação do álcool propargílico **74**, pode ser realizada com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base, tal como diisopropiletilamina (base de Hunig) para fornecer o mesilato **75**. O deslocamento do grupo de mesilato do composto **75** com várias aminas (R"R'NH) pode fornecer as aminas propargílicas **76**. A redução da porção de nitro de **76** e acilação subseqüente do intermediário de

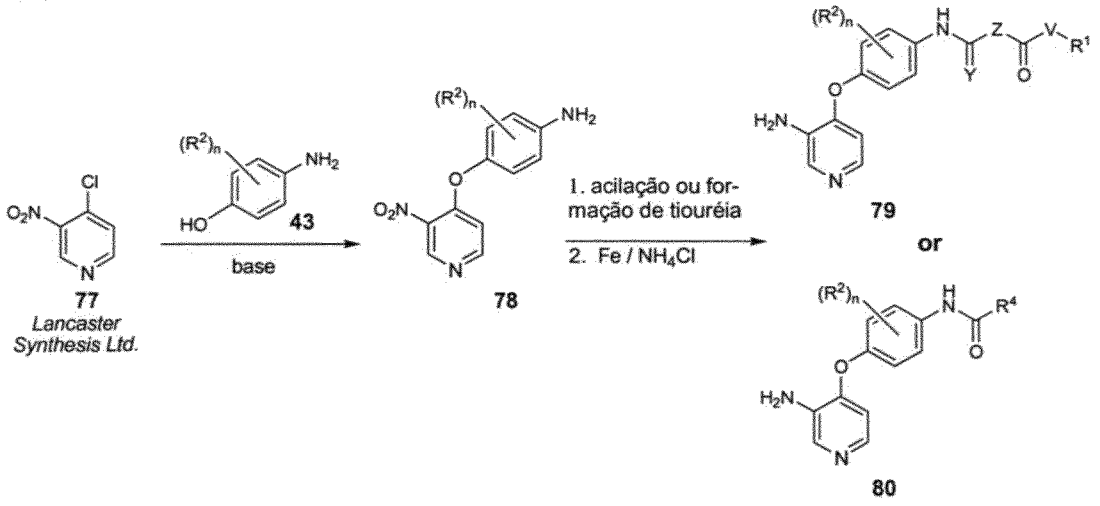
anilina requisitado pode ser realizada empregando-se a química previamente descrita nos ESQUEMAS 1-5,

ESQUEMA 13



Os derivados de 3-aminopiridina **79** e **80** podem ser preparados de acordo com a via sintética descrita no ESQUEMA 14. Para esta finalidade, 4-cloro-3-nitropiridina (**77**, Lancaster Synthesis Ltd.) pode ser acoplado com 4-aminofenol na presença de uma base, tal como hidreto de sódio em DMF para fornecer o intermediário de nitro **78,** A química previamente descrita acima, pode ser empregada para converter o intermediário **78** para os compostos desejados **79** e **80,** O substituinte de amino de **79** e **80** pode também ser ainda modificado, por exemplo, por meio de alquilação, acilação, arilação ou sulfonilação.

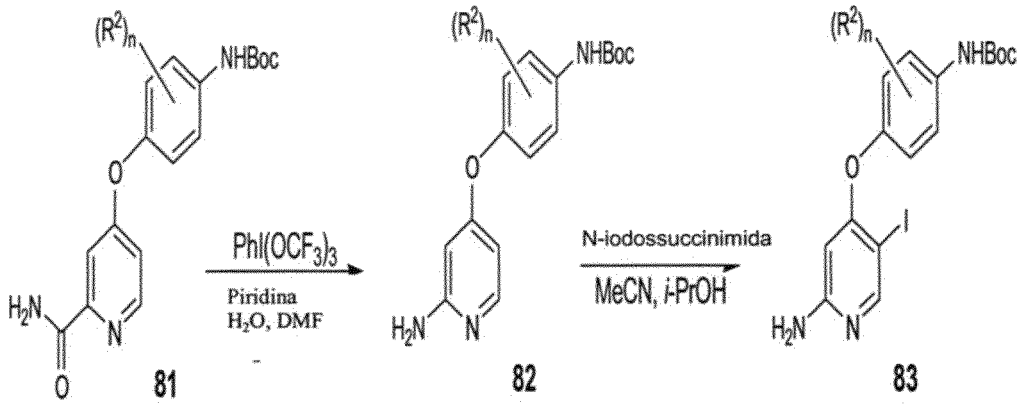
ESQUEMA 14



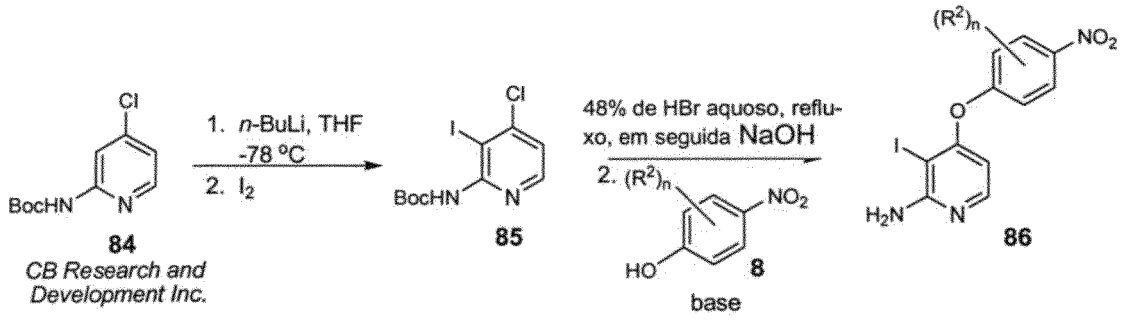
A incorporação de substituintes na posição 5 ou 3 do anel de 2-aminopiridina pode ser realizada empregando-se os intermediários de iodeto **83** e **86**, respectivamente (ESQUEMAS 15 e 16). O derivado de 2-carboxamida **81** pode ser convertido no derivado de 2-aminopiridina **82** empregando-se o protocolo de redisposição Hofmann previamente descrito no ESQUEMA 7, A iodinação da posição 5 do composto **82** pode ser obtido

com *N*-iodossuccinimida em uma mistura de acetonitril-isopropanol para fornecer o intermediário de iodeto **83,** Alternativamente, 4-cloropiridin-2-ilcarbamato de *t*-butila (**84**, CB Research e Development Inc.) pode ser convertido em 4-cloro-3-iodopiridin-2-ilcarbamato de *t*-butila (**85**) por meio de processo de duas etapas envolvendo *n*-butillítio em THF em baixa temperatura seguido pela adição de iodo. A remoção do grupo de proteção de *N*-Boc (*t*-butilcarbamato) de **85** com brometo de hidrogênio aquoso com refluxo seguido pelo acoplamento do intermediário de cloreto com o derivado de 4-nitrofenol **8** na presença de diisopropilamina (base de Hunig) em *N*-metilpirrolidinona (NMP) em elevada temperatura pode fornecer o intermediário de iodeto **86,** Os intermediários de iodeto **83** e **86** pode ainda ser processados empregando-se a química similar aquela previamente descrita no ESQUEMA 11,

ESQUEMA 15



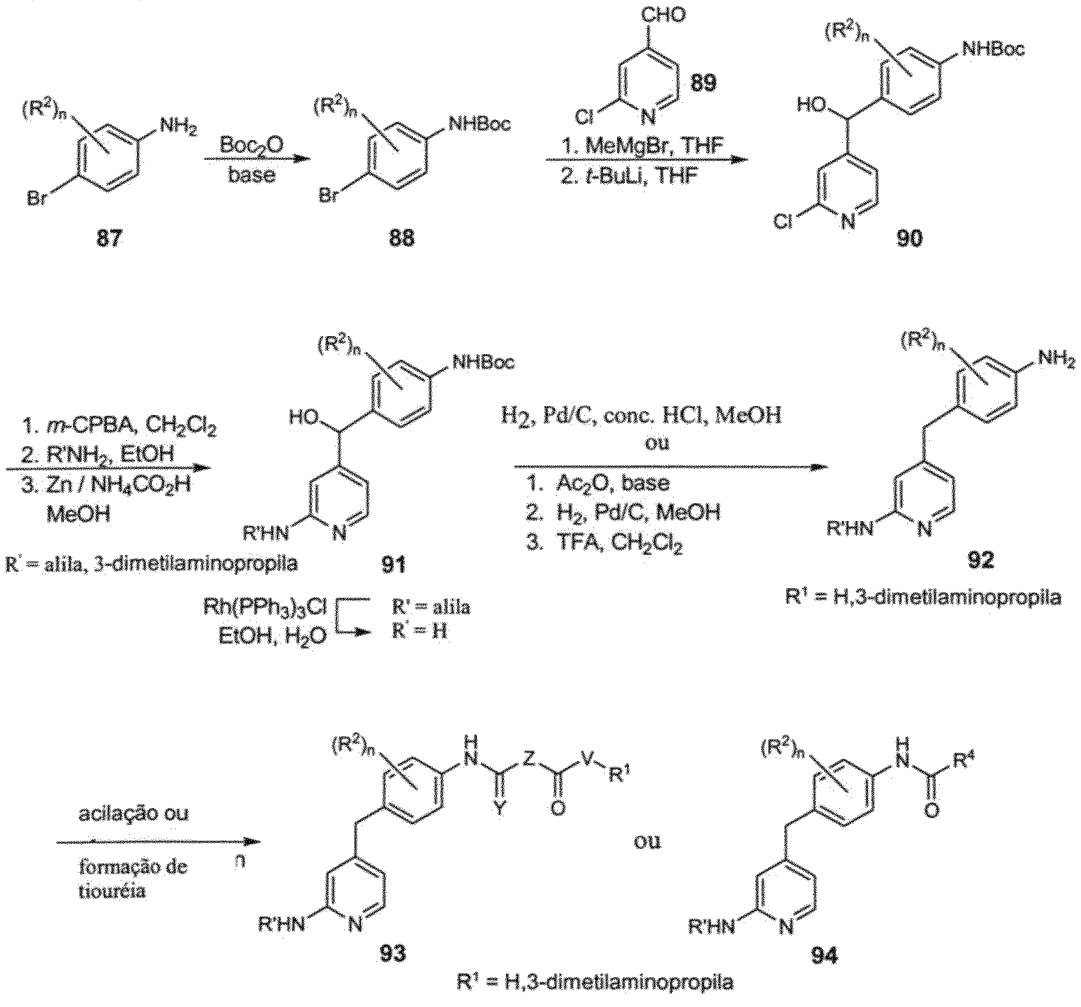
ESQUEMA 16



Os análogos **93** e **94** ligados a metileno (B = CH_2) podem ser preparados de acordo com a seqüência sintética delineada no ESQUEMA 17, O composto **88**, derivado de proteção de *N*-Boc dos derivados de 4-bromoanilina **87**, pode ser tratado com brometo de metilmagnésio seguido

pelos *terc*-butillítio e 2-cloroisonicotinaldeído (Frey, L. F. e outro, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6815-6818) em baixa temperatura para fornecer o intermediário **90**. A oxidação do anel de piridina de **90** com ácido 3-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA), seguida pelo deslocamento do substituinte de cloro com uma amina ($R'NH_2$) e a redução subseqüente do intermediário de *N*-óxido intermediário com zinco e formiato de amônio em metanol pode fornecer o intermediário **91**. Quando a alilamina for empregada como a amina nucleofílica ($R'NH_2$), o grupo de alila pode ser removido da amina de **91** empregando-se o catalisador de ródio em uma mistura de etanol-água. A remoção do grupo de hidroxila de **91** pode ser realizada por dois métodos diferentes. Por exemplo, a hidrogenólise de composto **91** na presença de um catalisador de paládio, seguida pela desproteção do grupo *N*-Boc na anilina sob condições acídicas (HCl em metanol) pode fornecer o composto **92,** Alternativamente, o composto **92** pode ser obtido pela acilação do álcool de **91** e a hidrólise subseqüente do intermediário na presença de um catalisador de paládio e a remoção do grupo de proteção de *N*-Boc sob condições acídicas (ácido trifluoroacético em cloreto de metileno). O intermediário **92** pode ser acilado para fornecer os compostos desejados **93** e **94** empregando-se a química previamente descrita nos ESQUEMAS 1-5,

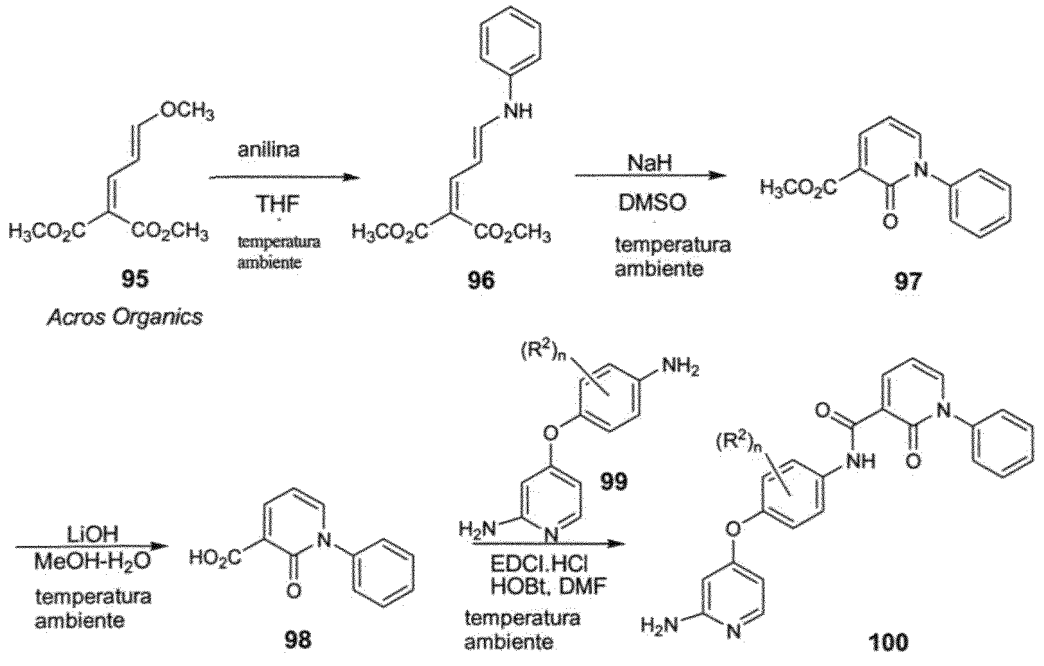
ESQUEMA 17



Os derivados de amida heterocíclica **100** e **105** podem ser preparados de acordo com as vias sintéticas descritas nos ESQUEMAS 18 e 19, Para esta finalidade, metil 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxilato (**97**) pode ser obtido em um processo de duas etapas começando com 2-(3-metoxialilideno)malonato de (*E*)-dimetila comercialmente disponível (**95**) (ESQUEMA 18). Desse modo, o tratamento do composto **95** com anilina em temperatura ambiente pode fornecer o intermediário **96**, que pode então ser ciclizado na presença de uma base, tal como hidreto de sódio em dimetilsulfóxido para gerar o **97,** A hidrólise do intermediário **97** sob condições básicas pode fornecer o ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (**98**). O ácido carboxílico **98** pode então ser acoplado com o derivado de anilina **99** na presença de um reagente de acoplamento, tal como cloridrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBt)

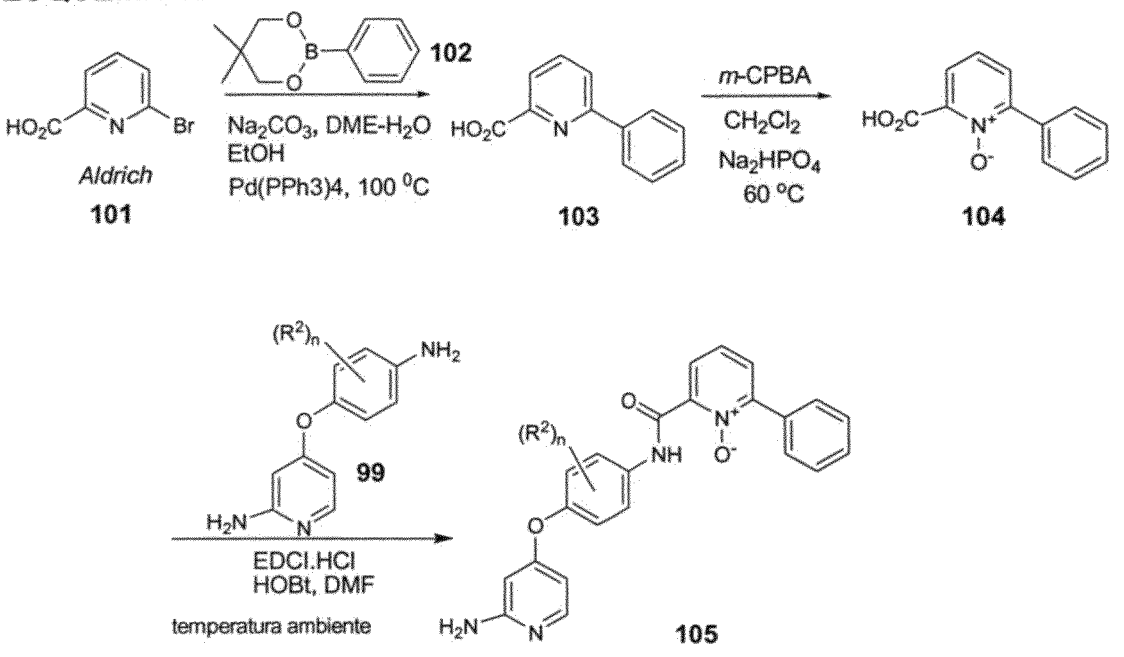
em DMF para fornecer o composto desejado **100,**

ESQUEMA 18



O intermediário de *N*-óxido de piridila **104** (ESQUEMA 19) pode ser obtido pelo processo de duas etapas em que o ácido 6-bromopicolínico comercialmente disponível (**101**) é acoplado com o fenil-1,3,2-dioxaborinano **102** (Aldrich) na presença de um catalisador de paládio (0) e carbonato de sódio, seguido pela oxidação dos intermediários requisitados **103** em elevada temperatura. O acoplamento do intermediário **104** com o derivado de anilina **99** pode fornecer o composto desejado **105,**

ESQUEMA 19



Os compostos das Fórmulas I e II são úteis no tratamento de uma variedade de cânceres, incluindo, porém não limitados aos seguintes:

(a) carcinoma, incluindo aqueles da bexiga, mama, colo, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;

(b) Tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa e linfoma de Burkett;

(c) tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogenosas agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

(d) tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma;

(e) tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwanomas; e

(f) outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocar-

cinoma, osteossarcoma, xenoderoma pigmentosa, ceratocantoma, câncer folicular de tireóide e sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel chave das proteínas cinases na regulação de proliferação celular em geral, inibidores podem agir como agentes citostáticos reversíveis que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença que caracterize a proliferação celular anormal, por exemplo, hiperplasia prostática benigna, polipose de adenomatose familiar, neuro-fibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulo-nefrite, restenose seguindo angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatriz hipertrófica, doença do intestino inflamatório, rejeição de transplante, choque endotóxico, e infecções fúngicas.

Compostos de Fórmulas I e II como moduladores de apoptose, serão úteis no tratamento de câncer (incluindo, porém não limitado àqueles tipos aqui mencionados acima), infecções virais (incluindo, porém não limitado um herpesvírus, poxvírus, vírus Epstein-Barr, adenovírus e vírus Sindbis), prevenção de desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados por HIV, doenças autoimunes (incluindo, porém não limitadas a lúpus sistêmico, eritematoso, glomerulonefrite autoimuno-mediada, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatório, e diabetes autoimune), distúrbios neurodegenerativos (incluindo, porém não limitado a doença de Alzheimer, demência relacionada com a AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar), síndromes mielodisplásica, anemia aplásica, lesão isquêmica associada com infarto miocárdico, acidente vascular cerebral e lesão de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado relacionada com álcool ou induzida por toxina, doenças hematológicas (incluindo, porém não limitado a anemia crônica e anemia aplásica), doenças degenerativas do sistema musculoesqueletal (incluindo, porém não limitado a osteoporose e artrite), rinossinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doença dos rins e doença do câncer.

Compostos de Fórmulas I e II podem modular no nível de síntese de RNA e DNA celular. Estes agentes portanto seriam úteis no tratamen-

to de infecções virais (incluindo, porém não limitado a HIV, vírus do papiloma humano, herpesvírus, poxvírus, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus).

Os compostos de Fórmulas I e II podem ser úteis na quimioprevenção de câncer. A quimioprevenção é definida como inibindo o desenvolvimento de câncer invasivo ou bloqueando o evento mutagênico inicial ou bloqueando a progressão de células pré-malignas que já sofreram um insulto ou inibição de reincidência de tumor.

Compostos de Fórmulas I e II podem também ser úteis na inibição de angiogênese de tumor e podem também ser úteis na inibição de angiogênese e metástese de tumor.

O termo agente "anticâncer" inclui qualquer agente conhecido que é útil para o tratamento de câncer incluindo 17α-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianisene, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteroneacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Zoladex, inibidores de metaloproteinase matriz, inibidores de VEGF, incluindo como anticorpos anti-VEGF tal como Avastina, e pequenas moléculas tal como ZD6474 e SU6668, vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, e CEP-7055 são também incluídos. Anticorpos anti-Her2 de Genentech (tal como Herceptina) podem também ser utilizados. Inibidores de EGFR adequados incluem gefitinib, erlotinib, e cetuximab. Os inibidores Pan Her incluem canertinib, EKB-569, e GW-572016, São também incluídos os inibidores de Src bem como Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifen, inibidores de MEK-1 cinase, inibidores de MAPK cinase, inibidores de PI3, e inibidores de PDGF, tal como imatinib. São também incluídos agentes anti-angiogênicos e antivasculares que, interrompendo o fluxo sangüíneo para tumores sólidos, tornam as células de câncer quiescentes privando-as de nutrição. A castração, que também torna os carcinomas dependentes de androgênio não proliferativos, pode também ser utilizada. São também incluídos os inibidores de IGF1R, inibidores de tirosina

cinases não receptoras e receptoras, e inibidores de sinalização de integrina. Agentes anticâncer adicionais incluem agentes de estabilização de microtúbulo tais como paclitaxel (também conhecido como Taxol®), docetaxel (também conhecido como Taxotere®), 7-O-metiltiometilpaclitaxel (descrito na U.S. 5,646,176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxicarbonila-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonila-paclitaxel (descrito na USSN 09/712,352 depositada em 14 de novembro de 2000), paclitaxel de carbonato de C-4 metila, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E), 7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-diidróxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabiciclo [14,1,0]heptadecano-5,9-diona (descrito em WO 99/02514), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*, 11R*,12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-diidróxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabiciclo[14,1,0]-heptadecano-5,9-diona (descrito em USP 6,262,094) e derivados deste; e agentes rompedores de microtúbulo. São também adequados os inibidores de CDK, um inibidor de ciclo de célula antiproliferativa, epidofilotoxina; uma enzima antineoplásica; um inibidor de topoisomerase; procarbazina; mitoxantrona; complexos de coordenação de platina tais como cis-platina e carboplatina; modificadores de resposta biológica; inibidores de crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; e fatores de crescimento hematopoiéticos.

Agentes citotóxicos adicionais incluem, derivados de melfalan, melamina hexametila, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, camptotecina, topotecan, bicalutamida, flutamida, leuprolida, piridobenzoindol, interferons, e interleucinas.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem ser em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, lozangos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pós dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a preparação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agen-

tes selecionados do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes convervantes a fim de fornecer preparações farmaceuticamente elagantes e palatáveis. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina, polivinil-pirrolidona ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou eles podem ser revestidos com técnicas conhecidas para mascarar o sabor desagradável do fármaco ou retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo fornecer uma ação prolongada durante um período maior. Por exemplo, um material de mascaramento de sabor solúvel em água tal como um material de mascaramento de sabor solúvel em água tal como tal como hidroxipropil-metilcelulose ou hidroxipropil-celulose, ou um material de retardamento do tempo tal como etil celulose, butirato de acetato de celulose pode ser empregado.

Formulações de uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo é misturado com portador solúvel em água tal como polietileno glicol ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite.

As suspensões aquosas contêm o material ativo em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes podem ser fosfatídeo de°Corrência natural, por exemplo lecitina, ou

produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitan de polietileno. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de n-propila ou etila, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose, sacarina ou aspartame.

Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspender o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em óleo mineral tal como, parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina dura ou álcool de cetila. Agentes adoçantes tal como aqueles mencionados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como, hidroxianisol butilado ou alfa-tocoferol.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornece o ingrediente ativo na mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes adequadas e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes, podem também estar presentes. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como, ácido ascórbico.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de uma emulsão de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo

vegetal, por exemplo azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes de emulsificação adequados podem ser fosfatídeos de°Corrência natural, por exemplo lecitina de soja, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitan, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de sorbitan de polietileno. As emulsões podem também conter agentes aromatizantes, adoçantes, conservantes e antioxidantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um agente demulcente, conservantes, aromatizante e colorante e antioxidante.

As composições farmacêuticas podem ser na forma de soluções aquosas injetáveis estéreis. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica.

A preparação injetável estéril pode também ser uma microemulsão de óleo-em-água injetável estéril na qual o ingrediente ativo é dissolvido na fase oleosa. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser primeiro dissolvido em uma mistura de óleo de soja e lecitina. A solução oleosa em seguida introduzida em uma mistura de água e glicerol e processada para formar uma microemulsão.

As soluções injetáveis ou microemulsões podem ser introduzidas na corrente sangüínea do paciente pela injeção de bolo local. Alternativamente, elas podem ser vantajosas para administrar a solução ou a microemulsão de um tal modo para manter uma concentração circulante constante do presente composto. Afim de manter uma tal concentração constante, um dispositivo de liberação contínua pode ser utilizado. Um exemplo de tal dispositivo é a bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS.TM. modelo 5400,

As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma suspensão oleaginosa ou aquosa injetável estéril para administração intramuscular e subcutânea. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com

a técnica conhecida empregando-se agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo como uma solução em diol de 1,3-butano. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como ácido oléico encontram uso na preparação de injetáveis.

Os compostos de Fórmulas I e II podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando-se o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas usuais, porém líquido na temperatura retal e portanto derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietilenos glicóis de vários pesos moleculares e ésteres ácidos graxos de polietileno glicol.

Para uso tópico, cremes, ungüento, geléias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos de Fórmula I são empregados. (Para os propósitos desta aplicação, a aplicação tópica deve incluir anti-sépticos bucais e gargarejos.)

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em forma intranasal por meio de uso tópico de veículos intranasais adequados e dispositivos de liberação, ou por vias transdérmicas, empregando-se aquelas formas de emplastros de pele transdérmicos bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmica, a administração de dosagem, de fato, será contínua em vez de intermitente em todo o regime de dosagem. Os compostos da presente invenção podem também ser liberados como um supositórios empregando-se bases, tais como, manteiga de cacau, gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietileno glicóis de vários pesos

moleculares e ésteres ácidos graxos de polietileno glicol.

Quando um composto de acordo com está invenção for administrado em um indivíduo humano, a dosagem diária será normalmente determinada pelo médico prescrevente com a dosagem geralmente variando de acordo com a idade, peso, sexo e resposta do paciente individual, bem como a severidade dos sintomas do paciente.

Se formulados como uma dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem acima descrita e o outro agente farmaceuticamente ativo ou tratamento dentro de sua faixa de dosagem aprovada. Os compostos de Fórmulas I e II podem também ser administrados sequencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando a formulação de combinação é imprópria. A invenção não está limitada na seqüência de administração. Os compostos de fórmulas I e II podem ser administrados antes ou após a administração de agente(s) anticâncer ou citotóxicos conhecidos.

ENSAIOS

As propriedades farmacológicas dos compostos desta invenção podem ser confirmadas por diversos ensaios farmacológicos. Os ensaios farmacológicos exemplificados que seguem funcionaram com os compostos de acordo com a invenção e os sais destes.

Ensaio de Met Cinase

Reagentes	Concentração Final de Mistura de Substrato.
Solução de Estoque	
Tris-HCl, (1M, pH 7,4)	20 mM
$MnCl_2$ (1M)	1 mM
DTT(1M)	1 mM
BSA (100 mg/ml)	0,1 mg/ml
$polyGlu_4$/tyr (10 mg/ml)	0,1 mg/mL
ATP (1mM)	1 μM
γ-ATP (10μCi/μl)	0,2 μCi/ml

Tampão	Mistura de Enzima
20ul 1M DTT	4ul GST/Met enzima (3,2mg/ml) = 10 ng/rxn
200 ul 1M Tris-HCL, pH 7,4	qs 12 ml de Tampão
20 ul 100 mg/ml BSA	
qs 20ml H_20	

Misturas de incubação empregadas para o ensaio de Met cinase

contêm substrato sintético polyGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-^{33}P e tampão contendo Mn^{++} e/ou Mg^{++}, DTT, BSA, e tampão de Tris. As reações foram incubadas durante 60 minutos a 27°C e interrompidas pela adição de ácido tricloroacético frio (TCA) em uma concentração final de 4%. Os precipitados de TCA foram coletados sobre placas Unifilter GF/C (Packard Instrument Co., Meriden, CT) empregando-se uma coletora universal Filtermate (Packard Instrument Co., Meriden, CT) e os filtros são quantificados empregando-se uma registradora de cintilação líquida de 96 cavidades TopCount 96 (Packard Instrument Co., Meriden, CT). As curvas de dosagem foram geradas para determinar a concentração requerida para inibir 50% de atividade de cinase (IC_{50}). Os compostos foram dissolvidos a 10 mM em sulfóxido de dimetila (DMSO) e avaliados em seis concentrações, cada qual em quadruplicata. A concentração final de DMSO no ensaio é de 1%. Os valores IC_{50} foram derivados por análise de regressão não-linear e tiveram um coeficiente de variação (Desvio Padrão/média, n=6) = 16%.

Os compostos preferidos da invenção inibem Met cinase com valores IC_{50} entre 0,01 a 100 μM. Os compostos mais preferidos têm valores IC_{50} menores do que 0,5 μM.

Outra matéria objeto da invenção também inclui produtos farmacêuticos para uso como descrito acima incluindo controle de câncer, inflamação e artrite, que contêm pelo menos um dos compostos de Fórmulas I e II como definido acima ou pelo menos um de seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, e o uso de um composto das Fórmulas I e II como definido acima para a preparação de um produto farmacêutico tendo atividade contra doenças proliferativas como descrito previamente incluindo contra o câncer, inflamação e/ou artrite.

Os seguintes exemplos e preparações descrevem a maneira e processo de preparar e empregar a invenção e são ilustrativos em vez de limitantes. Deve ser entendido que aí pode existir outras modalidades que incluem-se no espírito e escopo da invenção, como definido pelas reivindicações anexas a ela.

EXEMPLOS

A invenção será agora também descrita pelos seguintes exemplos de preparação, que são modalidades preferidas da invenção. Todas as reações foram realizadas com agitação magnética contínua sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio seco. Todas as evaporações e concentrações foram realizadas em um evaporador rotativo sob pressão reduzida. Os reagentes comerciais foram empregados como recebidos sem purificação adicional. Solventes foram de graus anidros comerciais e foram empregados sem outra secagem ou purificação. Cromatografia instantânea foi realizada empregando-se sílica-gel (EMerck Kieselgel 600,040 - 0,060 mm).

HPLC de Fase Reversa Analítica (RP) HPLC foi realizada empregando-se uma coluna Phenomonex Luna C18 S5 4,6 mm × 50 mm ou uma coluna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm. Em cada caso um gradiente linear de 4 minutos (de 100% A:%0 B a 0% A: 100% B) foi empregado com o seguinte sistema de fase móvel: A = 90% H_2O/MeOH + 0,2% H_3PO_4; B = 90% MeOH/H_2O + 0,2% H_3PO_4 em taxa de fluxo = 4 mL/minuto e detecção a 220 nm.

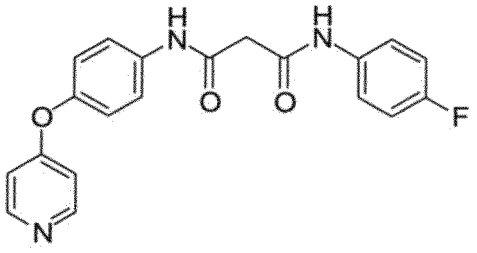
HPLC de Fase Reversa Preparativa (RP) HPLC foi realizada com uma eluição gradiente linear empregando-se metanol a 10%, água a 90%, TFA a 0,1% (solvente A) e metanol a 90%, água a 10%, TFA a 0,1% (solvente B) e detecção a 220 nm em uma das seguintes colunas: **A -** coluna Shimadzu S5 ODS-VP 20 × 100 mm com uma taxa de fluxo de 20 mL/minuto; **B -** coluna YMC S5 ODS 30 × 100 mm com uma taxa de fluxo de 20 mL/minuto; **C** - coluna Phenomonex 30 × 250 mm com uma taxa de fluxo de 10 mL/min; **D** - coluna YMC S5 ODS 20 × 250 mm com uma taxa de fluxo de 10 mL/minuto; **E** - coluna YMC S10 ODS 50 × 500 mm com uma taxa de fluxo de 50 mL/minuto; ou **F** - coluna YMC S10 ODS 30 × 500 mm com uma taxa de fluxo de 20 mL/minuto.

Todos os produtos finais foram caracterizados por ^{1}H RMN, RP HPLC, ionização por eletrovaporização (ESI MS) ou espectrometria de massa por ionização de pressão atmosférica (API MS). Os espectros ^{1}H RMN foram obtidos em um instrumento 500 MHz JEOL ou 400 MHz Bruker. Os espectros de ^{13}C RMN foram registrados a 100 ou 125 MHz. Resistência de

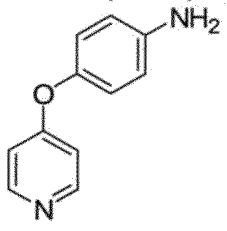
Campo são expressas em unidades de δ (partes por milhão, ppm) com relação aos picos de solvente, e multiplicidades de pico são designados como segue: s, singleto; d, dubleto; dd, dubleto de dubleto; dm, dubleto de multipleto; t, tripleto; q, quarteto; br s, singleto amplo; m, multipleto.

As seguintes abreviações são empregadas para reagentes comumente empregados: Boc ou BOC: carbamato de *t*-butila; Fmoc: carbamato de 9*H*-fluorenilmetila; TEA: trietilamina; NMM: *N*-metilmorfolina; Ms: metanossulfonila; DIEA ou DIPEA: diisopropiletilamina ou base de Hunig; NMP: *N*-metilpirrolidinona; Reagente BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfônio; DCC: 1,3-dicicloexilcarbodiimida; EDCI: cloridrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA ou ta: temperatura ambiente; t_R: tempo de retenção; h: hora(s); min: minuto(s); PyBroP: hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio; TBTU: tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio; DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; HOBt ou HOBT: hidroxibenzotriazol; $Na(OAc)_3BH$: triacetoxiboroidreto de sódio; HOAc: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de lítio; DMSO: sulfóxido de dimetila; MeCN: acetonitrila; MeOH: metanol; EtOAc: acetato de etila; DMF: dimetil formamida; THF: tetraidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano; Et_2O: éter de dietila; DCM: diclorometano ou cloreto de metileno; *m*-CPBA: ácido de 4-cloroperoxibenzóico.

Exemplo 1



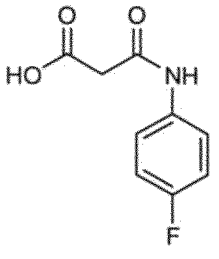
***N*-(4-Fluorofenil)-*N*-(4-(piridin-4-ilóxi)fenil)malonamida.**



A) 4-(4-Aminofenóxi)piridina

Uma solução de cloridrato de 4-cloropiridina (Aldrich, 3,0 g, 20,0

mmoles) em sulfóxido de dimetila (40 mL) foi tratada com 4-aminofenol (Aldrich, 2,1 g, 20,0 mmoles) e péletes de hidróxido de sódio (2,0 g, 50,0 mmoles) e a mistura foi aquecida a 100°C durante 18 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, despejada sobre uma mistura de água-água (300 g) e extraída com Et_2O (3 x 150 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$) e concentrados para fornecer o 4-(4-aminofenóxi)anilina como um sólido amarelo pálido (3,5 g, 94%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, 2H, J = 5,5, 1,5 Hz), 6,83 - 6,79 (m, 4H), 6,63 - 6,59 (m, 2H), 5,13 (br s, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 187,2 $(M + H)^+$.



B) Ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico.

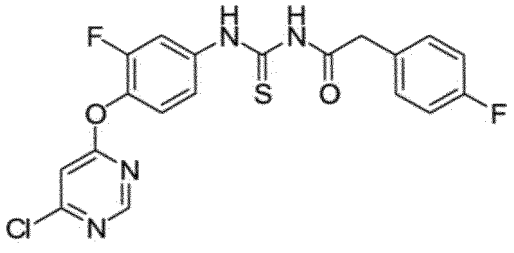
A uma solução de 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (Aldrich, 5,0 mL, 40 mmoles) em cloreto de metileno (100 mL) a 0°C foi adicionado diisopropiletilamina (8,4 mL, 48 mmoles) seguido por 4-fluoroanilina (Aldrich, 3,6 mL, 38 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então saciada com 100 mL de solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 anidro e concentrados em vácuo para produzir o produto bruto como um óleo amarelo que solidificou-se em repouso (10 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9,30 (br s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,05 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,28 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,49 (s, 2H), 1, 35 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (ESI$^+$) m/z 226,11 $(M + H)^+$. O éster acima foi dissolvido em 100 mL de etanol e resfriado a 0 °C. 1 N de solução de NaOH aquosa (100 mL) foi adicionada e a reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A reação foi concentrada *em vácuo* para remover o etanol. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL) e foi em seguida tornada acídica com 1N de solução de HCl aquosa. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (5 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 ani-

dro e concentrados em vácuo para produzir o produto bruto como um sólido amarelo (6,31 g, 84%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,9 (br s, 1H), 10,3 (br s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, *J* = 8,9 Hz), 3,34 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 198,43 (M + H)$^+$.

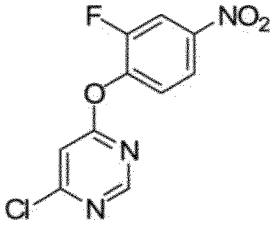
C) *N*-(4-Fluorofenil)-*N*-(4-(piridin-4-ilóxi)fenil)malonamida

Uma solução de 4-(4-aminofenóxi)piridina (93 mg, 0,50 mmol) em DMF foi tratada com ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (99 mg , 0,50 mmol), DIPEA (113 μL, 0,65 mmol) e TBTU (209 mg, 0,65 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada para remover o DMF e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de bicarbonato de sódio saturada. A fase EtOAc foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrados para fornecer o composto do título como uma espuma não totalmente branca (140 mg, 76%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,43 (dd, 2H , *J* = 5,5, 1,5 Hz), 7,70 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 4H), 6,89 (dd, 2H, *J* = 5,5, 1,5 Hz), 3,46 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 365,9 (M + H)$^+$.

Exemplo 2



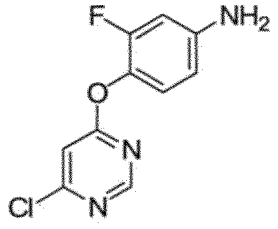
1-(4-(6-Cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) tiouréia



A) 4-Cloro-6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina

Uma mistura de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 0,74 g, 5,0 mmoles), 2-flúor-4-nitrofenol (Aldrich, 0,79 g, 5,0 mmoles) e DMF (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,72 g, 5,2 mmoles) e aquecida a 80°C

durante 3 horas. A mistura foi resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila. O acetato de etila extraído foi lavado com salmoura, secado ($MgSO_4$), e concentrado para fornecer o produto bruto como um sólido amarelo. O produto bruto foi triturado com éter de isopropila para fornecer 4-cloro-6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina (1,3 g, 94%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,84 (s, 1H).



B) 4-Cloro-6-(2-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina

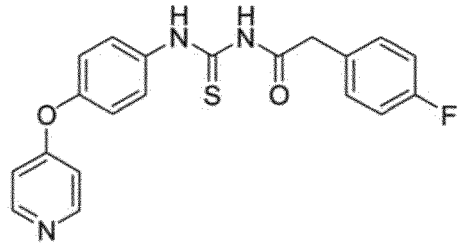
Uma solução de 4-cloro-6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina (1,3 g, 4,8 mmoles) em metanol (120 mL) foi tratada com níquel Raney (1,5 g, suspensão aquosa) e a mistura de reação foi agitada sob uma manta de hidrogênio (de balão de látex) em temperatura ambiente durante 3 horas. O catalisador foi filtrado, o filtrado concentrado, e o resíduo dividido entre CH_2Cl_2 e água. A fase de cloreto de metileno foi separada, secada ($MgSO_4$) e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel empregando-se 1- 2% MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para fornecer 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina como um sólido branco (600 mg, 52%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 13,1, 2,5 Hz), 6,38 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 5,44 (br s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 240,04 $(M + H)^+$.

C) 1-(4-(6-Cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia

Cloreto de 4-fluorofenilacetila (Lancaster, 0,52 g, 3,0 mmoles) foi adicionado a uma mistura de NaSCN (0,27 g, 3,3 mmoles) e EtOAc (12 mL) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mistura foi adicionada a uma solução de 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenóxi) pirimidina em 1:1 EtOAc/CH_2Cl_2 (5 ml) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada e o re-

síduo dividido entre EtOAc/ H_2O. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea *empregando-se* 10 - 35% de EtOAc / hexanos como o eluente para fornecer o composto do título como um sólido cristalino amarelo (0,85 g, 65%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 12,1, 2,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,17 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,81 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 434,98 $(M + H)^+$.

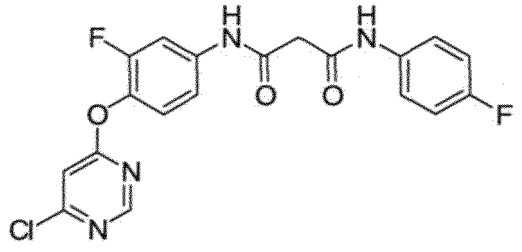
Exemplo 3



1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-(piridin-4-ilóxi)fenil)tiouréia.

O composto do título foi preparado empregando-se 4-(4-aminofenóxi)piridina (Composto A de Exemplo 1) e um procedimento similar delineado para a preparação de Composto C de Exemplo 2, Produção: 10%. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 12,3 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49, (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 4H), 6,90 (dd, 2H, J = 4,8, 1,4 Hz), 3,73 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 382,2 $(M + H)^+$.

Exemplo 4

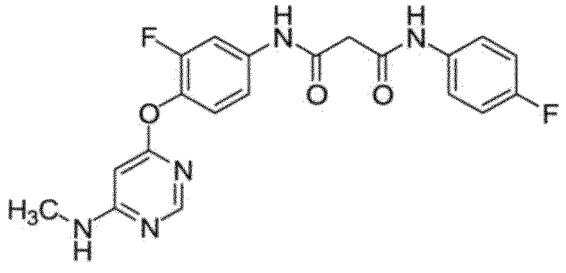


***N*^{1}-(4-(6-Cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil) malonamida**

Uma solução de 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina (29 mg, 0,12 mmol, Composto B de Exemplo 2), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (26 mg, 0,13 mmol, Composto B de Exemplo 1) em DMF (1,5 mL) foi tratada com DIPEA (24 μl, 0,14 mmol) e TBTU (46 mg,

0,14 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída com EtOAc (25 mL), e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 x 20 mL), secada ($MgSO_4$) e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea empregando-se 1-3% MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para fornecer o composto do título como um sólido branco (35 mg, 78%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,63 - 7,57 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,48 (s, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 419,21 $(M + H)^+$.

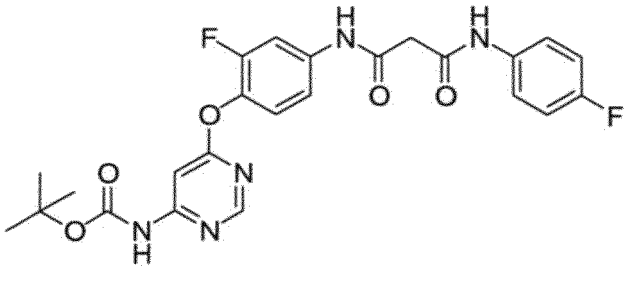
Exemplo 5



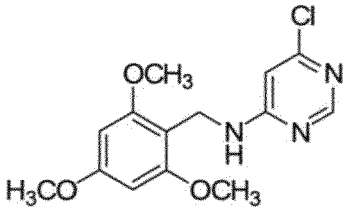
N^1-(3-flúor-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)-N^3-(4-fluorofenil) malonamida

Uma solução de N^1-(4-(6-cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-N^3-(4-fluorofenil)malonamida (100 mg, 0,42 mmol, Exemplo 4) em *n*-BuOH (3 mL) foi tratada com 2 M metilamina/THF (0,2 mL) e aquecida em um frasconete de tampa de rosca 80°C durante 12 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado por HPLC preparativa empregando-se um gradiente de MeOH-H_2O contendo 0,1% TFA. A fração contendo o produto foi liofilizado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido (60 mg, 34%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 10,36 (br s, 2H), 8,19 (br s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 5,95 (br s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 414,16 $(M + H)^+$.

Exemplo 6

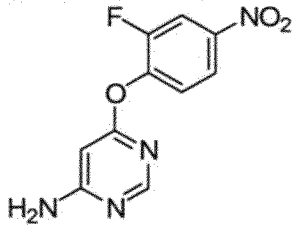


6-(2-flúor-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenóxi) pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila.



A) *N*-(2,4,6-Trimetoxibenzil)-6-cloropirimidin-4-amina

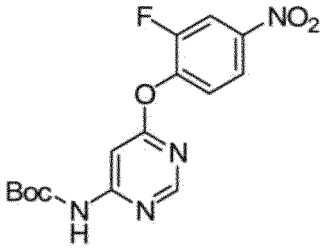
A mistura de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 1,48 g, 10,0 mmoles), cloridrato de 2,4,6-trimetoxibenzilamina (2,33 g, 10,0 mmoles), DIPEA (4,8 mL, 27,7 mmoles), e *n*-BuOH (50 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada, diluída com água (200 mL) e o produto precipitado foi coletado por filtração a vácuo em um funil Büchner. O produto foi lavado com água fria, éter, e secada a vácuo para fornecer um sólido esbranquiçado (2,8 g, 90%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,77 (s, 9H).



B) 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-amina

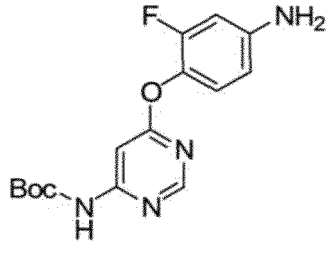
A mistura de *N*-(2,4,6-trimetoxibenzil)-6-cloropirimidin-4-amina (2,2 g, 7,11 mmoles), 2-flúor-4-nitrofenol (1,1 g, 7,0 mmoles), e 2-metoxietil éter (50 mL) foi aquecida a 160°C durante 60 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em H_2O (200 mL). O sólido foi coletado, lavado com 2 M de Na_2CO_3 e H_2O, aquoso e em seguida, secado a vácuo em um funil Büchner. O produto bruto foi tratado com TFA (20 mL) em dioxano (40 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ saturada. A fase EtOAc foi separada, secada ($MgSO_4$), concentrada e o produto bruto purificado por cromatografia instantânea empregando-se 1-2% de MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para fornecer 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-amina (440 mg, 31%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ

8,31 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,5 Hz), 8,14 (dd, 1H, *J* = 9,8, 2,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,3, 8,3 Hz), 7,07 (s, 2H), 6,02 (s, 1H); MS(ESI$^+$) m/z 251, 15 $(M + H)^+$.



C) 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila.

Uma mistura de 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-amina (439 mg, 1,2 mmol), BOC_2O (261 mg, 1,2 mmol), DMAP (10 mg), e THF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora em seguida concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea empregando-se 1-2% MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para fornecer 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila como um sólido branco (110 mg, 26%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H, *J* = 8,8, 1,1 Hz), 8,32 (dd, 1H, *J* = 10,3, 2,4 Hz), 8,15 (ddd, 1H, *J* = 9,1, 2,5, 1,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 1,44 (s, 9H); MS(ESI$^-$) m/z 349,08 (M - H).



D) 6-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila.

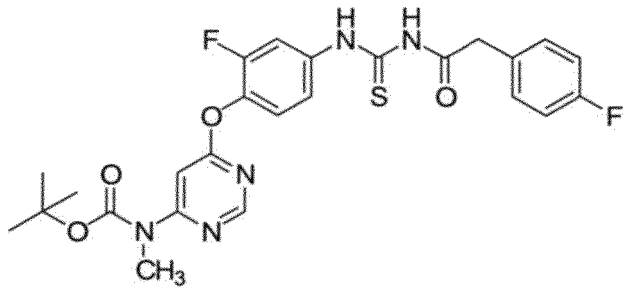
Uma solução de 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila (11 mg, 0,031 mmol) em MeOH (2 mL) foi tratada com PtO_2 e a mistura de reação foi agitada sob uma manta de hidrogênio (de balão de látex) durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado concentrado para fornecer 6-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila (8 mg, 81%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,36

(dd, 1H, *J* = 9,8, 2,5 Hz), 8,36 (dd, 1H, *J* = 9,8, 2,5 Hz), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,49 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

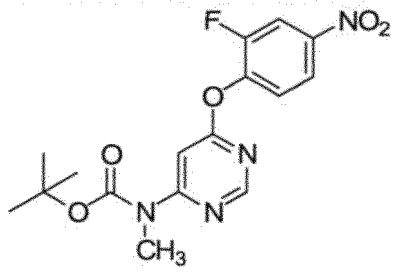
E) 6-(2-flúor-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido) fenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 6-(4-amino-2-fluorofenóxi) pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila (8 mg, 0,025 mmol) e ácido (4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (6 mg, 0,031 mmol, Composto B de Exemplo 1), TBTU (11 mg, 0,034 mmol), e DIPEA (6 μL, 0,030 mmol) empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C, Exemplo 1, Cromatografia instantânea empregando-se 1-1, 5% de MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente fornece o composto do título como um sólido branco (10 mg, 80%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 500,12 $(M + H)^+$.

Exemplo 7



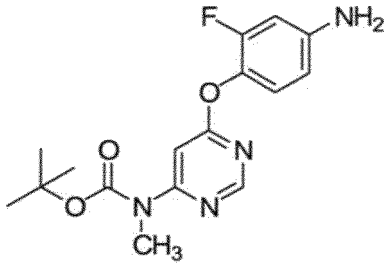
6-(2-flúor-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenóxi) pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila.



A) 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butila (Composto C de Exemplo 6, 44 mg, 0,13 mmol) em DMF ani-

dro (1 mL) foi resfriada em um banho de gelo e tratada com 60% de NaH (44 mg, 0,16 mmol) e agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. A mistura de reação foi tratada com iodometano (10 μL, 0,15 mmol) e agitada a 0-5°C durante 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A mistura foi diluída com H_2O (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo para fornecer o produto (35 mg, 74%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,57 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 8,37 (dd, 1H, *J* = 9,8, 3,0 Hz), 8,19 (ddd, 1H, *J* = 9,1, 2,5, 1,0 Hz), 7,71 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,66 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).



B) 6-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila.

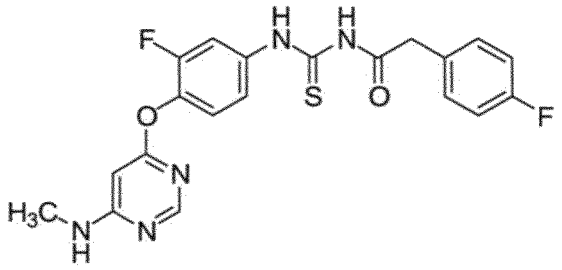
Uma mistura de 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila em 1:1 EtOH/MeOH (2 mL) foi tratada com PtO_2 (10 mg) e a mistura de reação foi agitada sob uma manta de H_2 (de balão de látex) durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para fornecer o produto desejado (30 mg, 75%) como um sólido marrom claro. MS(ESI$^+$) m/z 365,13 $(M + H)^+$.

C) 6-(2-flúor-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido) fenóxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato *de terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 6-(4-amino-2-fluorofenóxi) pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila (30 mg, 0,068 mmol), cloreto de 4-fluorofenilacetila (Lancaster, 15 mg, 0,088 mmol) e NaSCN (9 mg, 0,11 mmol) em EtOAc/ CH_2Cl_2 empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 2, Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1- 40% de EtOAc em hexanos como o eluente

fornece o composto do título (30 mg, 83%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 12,1, 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 1, 1 Hz), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 7,20 - 7,14 (ddd, 2H, J = 8,8, 8,8, 2,1 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 530,09 $(M + H)^+$.

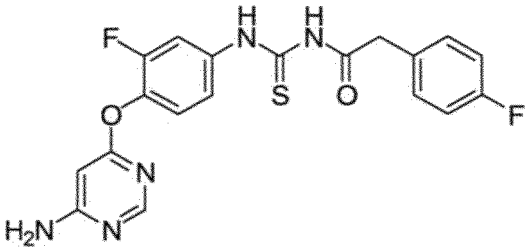
Exemplo 8



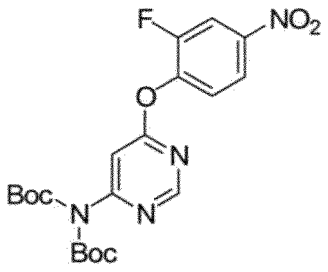
1-(3-flúor-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia.

6-(2-flúor-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenóxi) pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butila (Exemplo 7, 25 mg, 0,047 mmol) foi tratado com 4 M de HCl em 1,4-dioxano (3 mL), agitado em temperatura ambiente durante 4 horas e concentrado em vácuo. O resíduo foi dividido entre solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e EtOAc. A fase EtOAc foi separada, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1% de MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente fornece o composto do título (10 mg, 50%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 430,07 $(M + H)^+$.

Exemplo 9

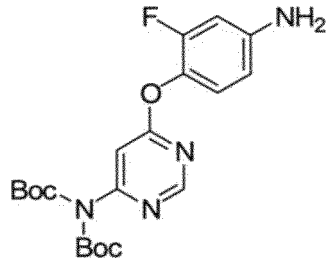


1-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) tiouréia



A) 6-(*N,N*-di-*terc*-butiloxicarbonil)amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina.

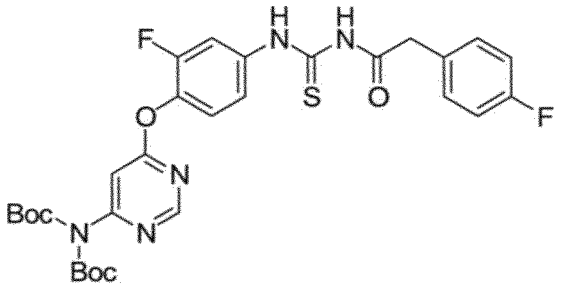
Uma mistura de 6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-amina (Composto B de Exemplo 6, 150 mg, 0,60 mmol), BOC_2O (275 mg, 1,26 mmol), DMAP (5 mg), e THF (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 5 - 15% de EtOAc em hexanos como o eluente fornece o composto do título (180 mg, 67%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,62 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,21 (ddd, 1H, *J* = 9,1, 2,5, 1,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 1,49 (s, 18H); MS(ESI$^+$) m/z 451, 12 (M + H)$^+$.



B) 6-(*N,N*-di-*terc*-Butiloxicarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina.

A mistura do 6-(*N,N*-di-*terc*-butiloxicarbonila)amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina (175 mg, 0,38 mmol) em tolueno (5 mL) e MeOH (3 mL) foi tratada com PtO_2 (35 mg) e a mistura de reação foi agitada sob uma manta de H_2 (de balão de látex) durante 15 horas. O catalisador foi filtrado, o filtrado concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1-10% de MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para fornecer o produto (110 mg, 68%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,46 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,5 Hz), 6,38 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,5 Hz), 5,40 (s, 2H),

1,89 (s, 18H).



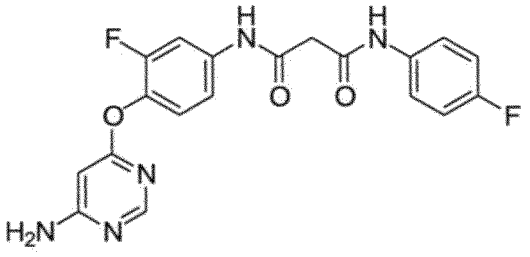
C) 1-(4-(*N,N*-di-*terc*-butiloxicarbonila 6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia.

O composto do título foi preparado de 6-(*N,N*-di-*terc*-butiloxicarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina (20 mg, 0,048 mmol), cloreto de 4-fluorofenilacetila (Lancaster, 10 mg, 0,062 mmol), e NaSCN (95 mg, 0,062 mmol) em EtOAc / CH_2Cl_2 empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 2, cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 10-20% EtOAc em hexanos como o eluente fornece o composto do título (23 mg, 77%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 12,5, 1, 8 Hz), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 3H), 7,17 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 3,81 (s, 2H), 1,47 (s, 18H); MS(ESI$^+$) m/z 616,12 $(M + H)^+$.

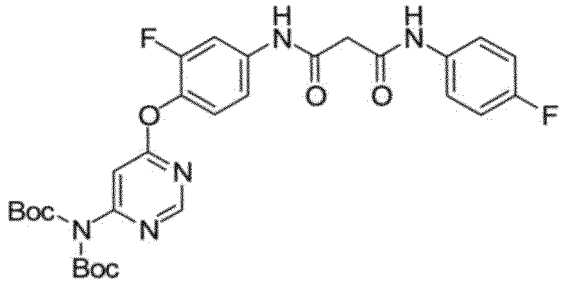
D) 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia.

A mistura de 1-(4-(*N,N*-di-*terc*-butilcarbonila 6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia (18 mg, 0,029 mmol) e 4 M de HCl em dioxano (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida concentrados para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase de EtOAc separada, secada ($MgSO_4$), concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1- 2% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (12 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 12,3, 1,8 Hz), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,31 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,02 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,81 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 416,06 $(M + H)^+$.

Exemplo 10



***N*^{1}-1-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida**



A) *N*^{1}-(4-(*N,N*-di-*terc*-Butilcarbonil 6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.

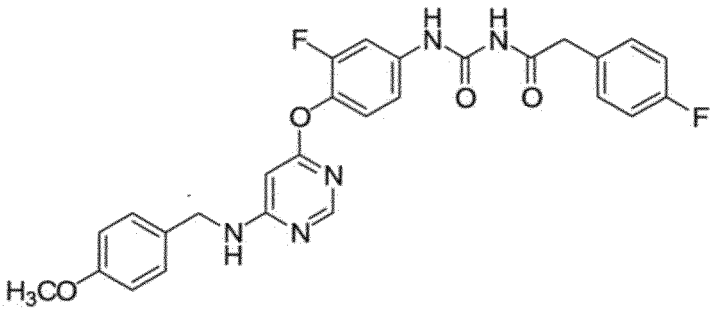
O composto do título foi preparado de uma mistura de 6-(*N,N*-di-*terc*-butiloxicarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidina (Composto B de Exemplo 9, 20 mg, 0,048 mmol), 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 14 mg, 0,072 mmol), DIPEA (12 μL, 0,069 mmol) em DMF empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 1, Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 15-50% EtOAc em hexanos como o eluente fornece o composto do título (23 mg, 80%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 1 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 12,9, 1,8 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,47 (s, 18H); MS(ESI$^+$) m/z 600,17 $(M + H)^+$.

B) *N*^{1}-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida

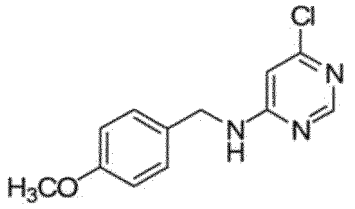
O composto do título foi preparado de *N*-1-(4-(*N,N*-di-*terc*-butilcarbonil 6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*-3-(4-fluorofenil)malonamida (20 mg, 0,032 mmol) empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto D de Exemplo 9 para fornecer o composto do título (13 mg, 98%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,42

(s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz), 7,61 (dd, 2H, *J* = 9,2, 4,9 Hz), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,47 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 400,09 $(M + H)^+$.

Exemplo 11

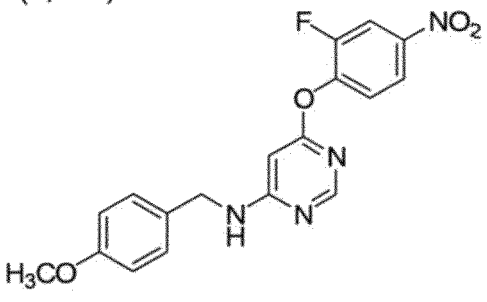


1-(4-(6-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) *N*-(4-Metoxibenzil)-6-cloropirimidin-4-amina

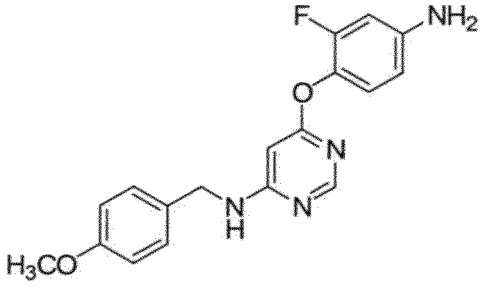
A mistura de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 3,6 g, 24,2 mmoles), 4-metoxibenzilamina (2,7 g, 19,7 mmoles), DIPEA (5 ml, 28,8 mmoles), e *n*-BuOH foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo tratado com H_2O (150 mL) e EtOAc (175 mL). A fase EtOAc foi separada, lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, secada ($MgSO_4$), e concentrados para fornecer o composto do título (4,5 g) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,56 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).



B) *N*-(4-Metoxibenzil)-6-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-4-amina

Uma mistura de *N*-(4-metoxibenzil)-6-cloropirimidin-4-amina (2,3 g,

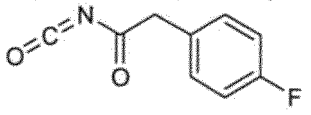
9,2 mmoles), 2-flúor-4-nitrofenol (1,45 g, 9,2 mmoles), DIPEA (15 mL), e éter de 2-metoxietila (75 mL) foi aquecida a 160°C em um flasco de pressão selado durante 50 horas. A mistura foi resfriada, despejada em gelo esmagado (200 g), tratada com EtOAc (200 mL). Após agitar vigorosamente durante 10 minutos, o material insolúvel foi filtrado. A fase EtOAc foi lavada com de solução de Na_2CO_3 aquosa saturada (100 mL), salmoura (3 x 100 mL), secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O sólido gomoso obtido foi triturado com éter de isopropila para fornecer o composto do título (1,75 g, 76%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,32 (dd, 1H, J = 10,2, 2,0 Hz), 8,15 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 8,05 (br s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,14 (br s, 1H), 4,48 (br s, 2H), 3,74 (s, 3H).



C) *N*-(4-Metoxibenzil)-6-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-amina.

Uma solução de *N*-(4-metoxibenzil)-6-(2-flúor-4-nitrofenóxi) pirimidin-4-amina (150 mg, 0,41 mmol) em 1:1 MeOH / THF (20 mL) foi tratada com cloreto de amônio (0,22 g, 4,1 mmoles), e pó de zinco (< 20 mícrons, 0,27 g, 4,2 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma porção adicional de pó de zinco (150 mg) foi adicionada a uma mistura e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e aquecida a 70°C durante 20 minutos. A mistura foi filtrada para remover os sólidos inorgânicos, concentrada em vácuo, e o resíduo dividido entre EtOAc e salmoura. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (145 mg, 99%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,10 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,21 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,88 (d, 3H, J = 8,6 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 6,36 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 5,79 (s, 1H), 4,41 (br s,

2H), 3,73 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 341,18 $(M + H)^+$.



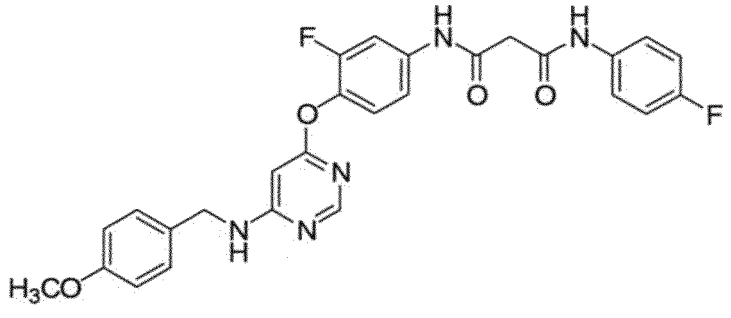
D) isocianato de 2-(4-Fluorofenil)acetila.

Cianato de prata (0,912 g, 6,08 mmoles, 1,05 equivalente) foi adicionado a uma solução cloreto de 4-fluorofenilacetila (Lancaster, 0,794 ml, 5,79 mmoles, 1,0 eq) em tolueno (16 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi protegida da luz e aquecida até o refluxo. Após 60 minutos, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada (Acrodisc, PTFE 0,2 μM) para fornecer uma solução de 0,36 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno, que foi empregado sem outra purificação.

E) 1-(4-(6-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de *N*-(4-metoxibenzil)-6-(4-amino-2-fluorofenóxi) pirimidin-4-amina (88 mg, 0,26 mmol) em THF (2 mL) foi tratada com 0,36 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (0,72 mL, 0,26 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com éter de isopropila para fornecer o composto do título (125 mg, 93%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (br s, 0,5 H), 7,66 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 7,36-7,15 (m, 9,5 H), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 5,91 (s, 1H), 4,42 (br s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 520,14 $(M + H)^+$.

Exemplo 12

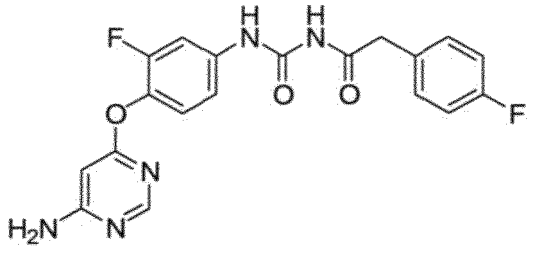


***N*^{1}-(4-(6-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.**

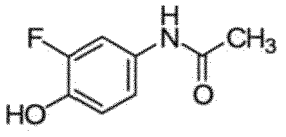
O composto do título foi preparado de *N*-(4-metoxibenzil)-6-(4-

amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-amina (Composto C de Exemplo 11, 200 mg, 0,59 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 128 mg, 0,65 mmol), TBTU (228 mg, 0,71 mmol), e DIPEA (123 μL, 0,71 mmol) em DMF empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por trituração com éter de isopropila para fornecer o composto do título (250 mg, 82%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 9,1, 5,0 Hz), 7,62 (dd, 2H, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,15 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,88 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,42 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 520,14 $(M + H)^+$.

Exemplo 13



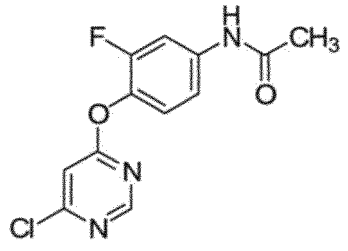
1-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.



A) *N*-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetamida

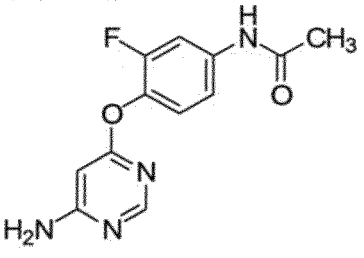
O composto do título foi preparado do 2-flúor-4-nitrofenol comercialmente disponível de acordo com o procedimento de Burckhalter, J. H. e outro, (*J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1363). Nitrofenol (5,73 g, 36,5 mmoles) e anidrido acético (3,72 g, 36,5 mmoles) foram dissolvidos em ácido acético (20 mL) e PtO_2 (150 mg) foi em seguida adicionado. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H_2 (3,51 Kg/cm^2) em temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado que se formou foi coletado por filtração a vácuo e o papel filtro foi lavado com ácido acético (25 mL). O filtrado combinado e lavado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (2,0 g). O sólido que permaneceu sobre papel filtro foi tratado com MeOH para dis-

solver o produto e o Pt_2O filrado. O filtrado foi concentrado em vácuo e o sólido obtido foi triturado com 1:1 EtOAc/hexanos (200 mL) para fornecer uma segunda coleta do composto do título (1,8 g, 62% total). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 13,6, 2,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 9,3, 9,3 Hz), 1,98 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 170,23 $(M + H)^+$.



B) *N*-(4-(6-Cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida

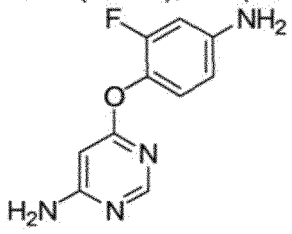
A mistura de 4,6-dicloropirimidina (1,50 g, 10,0 mmoles), *N*-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetamida (1,70 g, 10,0 mmoles), K_2CO_3 (1,8 g, 13,0 mmoles), e DMF (15 mL) foi aquecida a 70°C durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada para a metade de seu volume original e resfriada em um banho de gelo. A mistura foi tratada com H_2O (100 mL) para precipitar o produto que foi coletado por filtração a vácuo. O produto foi lavado com H_2O e secado a vácuo no funil durante a noite para fornecer o composto do título (2,0 g, 71%) como um sólido cinza. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10, 26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 12,6, 2,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 282,10 $(M + H)^+$.



C) *N*-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida.

A mistura de *N*-(4-(6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida (1,0 g, 3,5 mmoles) e aproximadamente. 7 M NH_3 em MeOH (5 mL) foi aquecida a 100°C em um frasco de pressão selado durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmou-

ra, secada ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se primeiro 50% de EtOAc em hexanos em seguida 5% de MeOH em CH_2Cl_2 como eluentes fornece o composto do título (175 mg, 20%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 13,2, 2,2 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,89 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 263,15 $(M + H)^+$.



D) 6-(4-Amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-4-amina

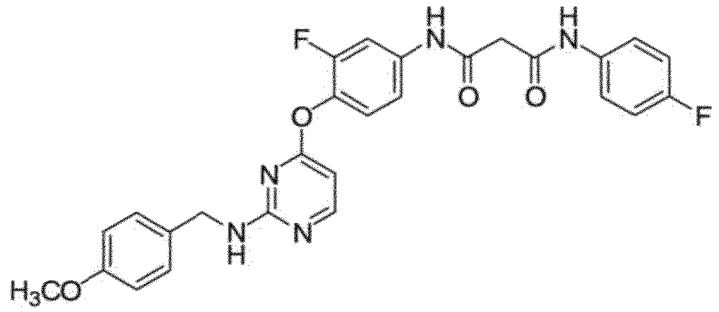
A mistura de *N*-(4-(6-aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil) acetamida (175 mg, 0,67 mmol), 1 M de HCl (6 mL), e MeOH (2 mL) foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, tornada básica (pH 8) com solução de Na_2CO_3 aquosa e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). Os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título (140 mg, 96%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz), 6,80 (br s, 2H), 6,43 (dd, 1H, J = 12,7, 2,8 Hz), 6,35 (dd ,1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,67 (s, 1H), 5,34 (br s, 2H).

E) 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

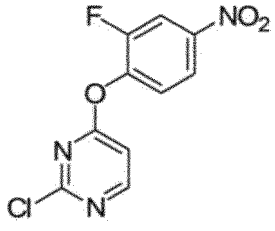
O composto do título foi preparado de 6-(4-amino-2-fluorofenóxi) pirimidin-4-amina (92 mg, 0,42 mmol) e 0,36 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 1,3 mL, 0,45 mmol) em THF como descrito acima por exemplo 11. O produto bruto foi purificação por trituração empregando-se 1:1 EtOH / H_2O seguido por EtOH absoluto. O produto foi secado a vácuo para fornecer o composto do título (100 mg, 60%). Uma segunda coleta levemente mais pura do produto (45 mg, 27%) foi obtido por extração dos filtrados combinados e lavagem com EtOAc. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 12,6, 2,1 Hz), 7,33 (dd, 2H, J = 8,1, 6,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,6,

2,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 6,89 (br s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,71 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 400,09 $(M + H)^+$.

Exemplo 14

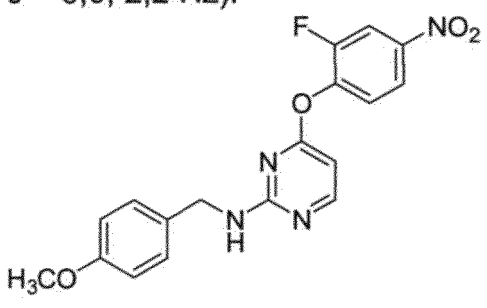


***N*^{1}-(4-(2-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida**



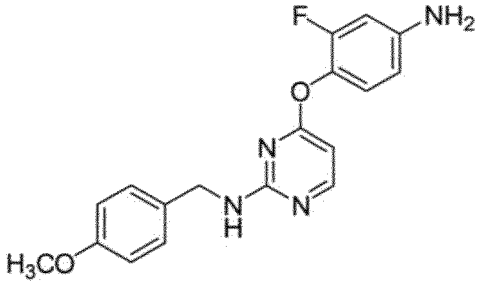
A) 2-Cloro-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina

A mistura de 2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 0,74 g, 5,0 mmoles), 2-flúor-4-nitrofenol (Avacado, 0,79 g, 5,0 mmoles), K_2CO_3 (0,76 g, 5,5 mmoles), e DMF (50 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada e diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada (100mL) e extraída com EtOAc. O extrato EtOAc foi lavado com salmoura, secado ($MgSO_4$) e concentrado em vácuo para fornecer a mistura dos regioisômeros de 2-fenóxi- e 4-fenoxipirimidina como um sólido amarelo. Os regioisômeros foram separados por cromatografia instantânea empregando-se 10-40% EtOAc em hexanos como o eluente para fornecer o composto do título (0,71 g, 53%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, 1H, *J* = 6,0, 1,6 Hz), 8,43 (dt, 1H, *J* = 9,8, 2,2 Hz), 8,23 (dd, 1H, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 7,80 (dt, 1H, *J* = 9,8, 2,2 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* = 6,0, 2,2 Hz).



B) *N*-(4-Metoxibenzil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-2-amina

A mistura de 2-cloro-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidina (0,66 g, 2,44 mmoles), 4-metoxibenzilamina (0,34 g, 3,45 mmoles), K_2CO_3 (0,37 g, 2,66 mmoles), e DMF (15 mL) foi aquecida a 100°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada, diluída com H_2O (100 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes cada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura. Os orgânicos foram secados ($MgSO_4$) e concentrados para fornecer o produto bruto. Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1- 3% de MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente fornece o composto do título (275 mg, 29%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,40-8,21 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,98 (br s, 0,5H), 7,73-7,55 (m, 1, 5 H), 7,16 (br s, 1H), 6,85-6,71 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H).



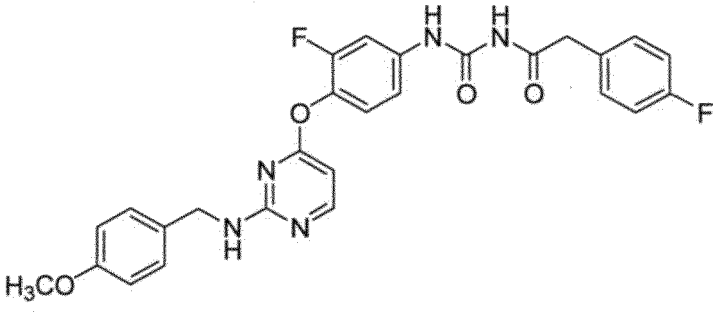
C) *N*-(4-Metoxibenzil)-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-2-amina.

O composto do título foi obtido pela redução de *N*-(4-metoxibenzil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)pirimidin-2-amina (270 mg, 0,73 mmol) com pó de zinco (475 mg, 7,3 mmoles) e NH_4Cl (387 mg, 7,3 mmoles) em 1:1 THF/MeOH (20 mL) empregando-se um procedimento similar descrito para o Composto C de Exemplo 11, Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 1- 3% MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente fornece o composto do título (235 mg, 95%) como uma película marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,65 (br s, 0,5 H), 7,49 (br s, 0,5H), 7,08 (br s, 1H), 6,83 (br s, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,39 (br s, 0,5H), 6,31 (br s, 0,5H), 6,01 (m, 1H), 5,26 (br s, 2H), 4,24 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,61 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 341, 16 $(M + H)^+$.

D) N^1-(4-(2-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-N^3-(4-fluorofenil)malonamida

O composto do título foi obtido de *N*-(4-metoxibenzil)-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)pirimidin-2-amina (34 mg, 0,10 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 22 mg, 0,11 mmol), TBTU (39 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (23 mL, 0,17 mmol) empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 1, o produto bruto foi triturado com 3:1 de éter de isopropila / EtOAc para fornecer o composto do título (35 mg, 61%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,47 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,48 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 520,14 $(M + H)^+$.

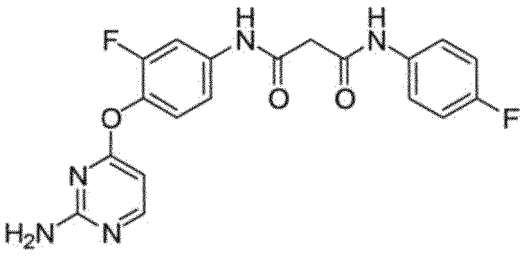
Exemplo 15



1-(4-(2-(4-Metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de *N*-(4-metoxibenzil)-4-(4-amino-2-fluorofenóxi) pirimidin-2-amina (Composto C de Exemplo 14, 34 mg, 0,10 mmol) em THF (1 ml) foi tratada com 0,36 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,31 mL, 0,11 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado primeiro com 3:1 de éter de isopropila / EtOAc e em seguida CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (32 mg, 62%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,26 (s,1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 7,61 (dd, 3H, *J* = 9,1, 5,0 Hz), 7,29 (s, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 6,81 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 520,14 $(M + H)^+$.

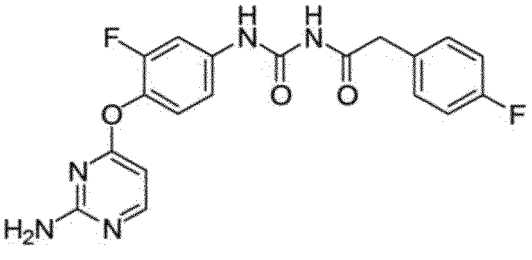
Exemplo 16



***N*^{1}-(4-(2-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida**

A mistura de *N*^{1}-(4-(2-(4-metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida (Exemplo 14, 25 mg, 0,048 mmol), anisol (52 mg, 0,48 mmol) em TFA (1 mL) foi aquecida a 85°C durante 6 horas. O TFA foi removido sob vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo. Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se EtOAc em seguida 1-2% MeOH in CH_2Cl_2 como eluentes fornece o composto do título (12 mg, 63%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 12,6, 2,0 Hz), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 9,1 Hz), 6,91 (s, 2H), 3,73 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 400,11 $(M + H)^+$.

Exemplo 17

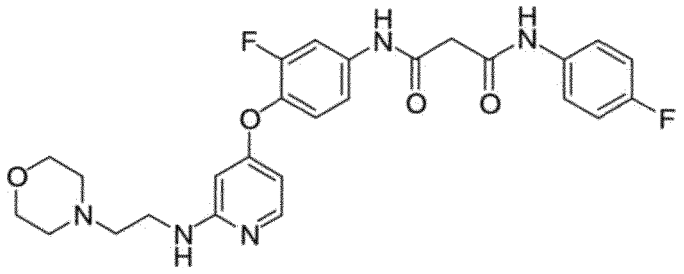


1-(4-(2-Aminopirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia

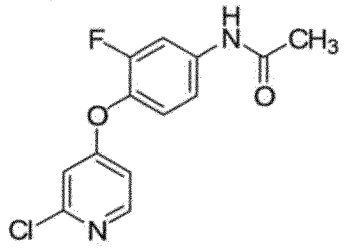
O composto do título foi preparado de 1-(4-(2-(4-metoxibenzilamino) pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Exemplo 15, 20 mg, 0,039 mmol) empregando-se um procedimento similar descrito por exemplo 16, Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se EtOAc em seguida 1-2% de MeOH em CH_2Cl_2 como eluentes fornece o composto

do título (10 mg, 62%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,70 (dd, 1H, *J* = 12,1, 2,0 Hz), 7,36 - 7,30 (m, 6H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 3,73 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 400,09 (M + H)$^+$.

Exemplo 18

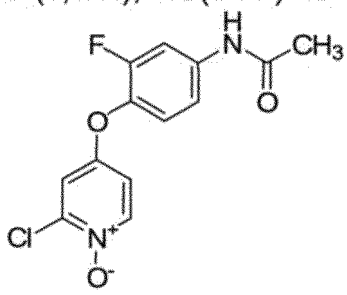


***N*^{1}-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato.**



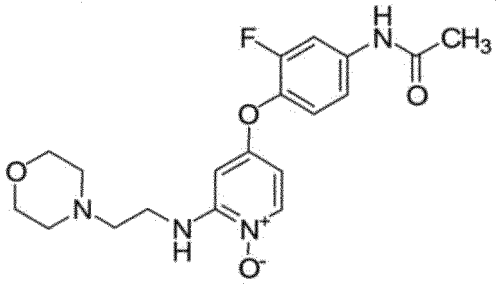
A) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida.

Uma mistura de *N*-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetamida (Composto A de Exemplo 13, 1,33 g, 7,87 mmoles), 2-cloro-4-nitropiridina (Aldrich, 1,24 g, 7,87 mmoles), K_2CO_3 (1,6 g, 11,8 mmoles), e DMF (25 mL) foi aquecida a 100°C durante 9 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ saturada. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), e concentrada. Cromatografia instantânea empregando-se 30 -80% EtOAc em hexanos como o eluente fornece o composto do título (1,6 g, 73%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,89-7,64 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 281, 16 (M + H)$^+$.



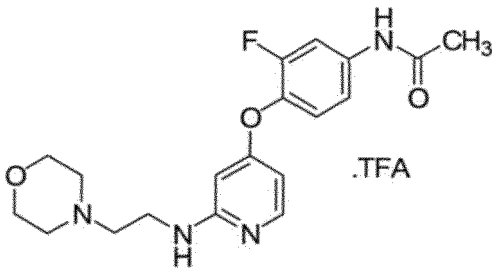
B) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida.

A mistura de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida (0,98 g, 3,5 mmoles), ácido *m*-cloroperoxibenzóico (> 90%, 1,3 g, 7,6 mmoles), e $CHCl_3$ (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo triturado com Et_2O (2 x 100 mL) para fornecer o composto do título (0,89 g, 87%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 7,1, 3,3 Hz), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^-$) m/z 295,04 (M - H).



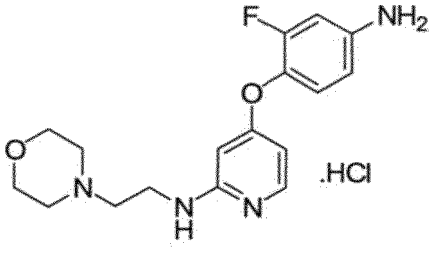
C) *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido)fenil)acetamida.

Uma mistura de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi-1-óxido)-3-fluorofenil) acetamida (205 mg, 0,62 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (Aldrich, 169 mg, 1,30 mmol), e o EtOH absoluto foi aquecido até o refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, o resíduo tratado com H_2O (3 mL) e aplicado a um cartucho Varian C-18 de 10g. O cartucho foi eluído primeiro com H_2O em seguida com 30% de MeOH em H_2O. As frações que continham o produto desejado foram agrupadas, concentradas para um volume de 5 mL, e extraídas 3 vezes com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$) e concentrados para fornecer o composto do título (100 mg, 40%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 13,2, 2,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,41 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H, J = 5,5, 2,2 Hz), 5,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 2,38 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 405,22 $(M + H)^+$.



D) *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi) fenil) acetamida, sal de ácido trifluoroacético.

A mistura de *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido)fenil)acetamida (100 mg, 0,26 mmol), e polímero de trifenilfosfina sustentada (1,4 -2,0 mmoles/g) em polistireno (500 mg) e DMF (2 mL) foi agitada a 135°C durante 15 horas. A mistura foi filtrada para remover a resina, e a resina lavada com DMF e EtOAc. Os filtrados e lavados foram combinados e concentrados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Shimadzu S5 VP-ODS 20 x 100 mm) para fornecer o composto do título (45 mg, 46%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 6,6 Hz) 7,84 (dd, 1H, J = 13,2, 2,0 Hz), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,08 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 375,12 $(M + H)^+$.



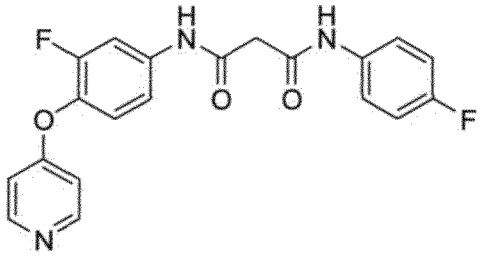
E) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal de cloridrato.

A mistura de trifluoroacetato de *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)acetamida (40 mg), MeOH (1 mL), e 6 M HCl (0,2 mL) foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada em um evaporador giratório e o resíduo liofilizado para fornecer o composto do título (30 mg, 76%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,12 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,65-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,31 (br s, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,33 (m, 6H); MS(ESI$^-$) m/z 373,14 (M - H).

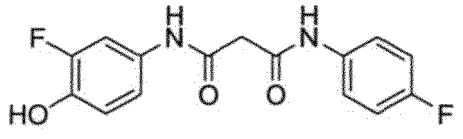
F) *N*^{1}-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.

O composto do título foi preparado de uma mistura de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal de cloridrato (15 mg, 0,043 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 10 mg, 0,052 mmol), TBTU (17 mg, 0,052 mmol), DIPEA (30 μL), e DMF (1 mL) empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 1, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Shimadzu S5 VP-ODS 20 x 100 mm). O produto obtido de purificação por HPLC foi tratado com 1 M de HCl e liofilizado para fornecer o composto do título (10 mg, 40%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,08 - 7,03 (m, 3H), 6,39 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,11 (s, 1H), 3,80 -3,81 (m, 4H), 3,67- 3,65 (m, 2H), 3,47 (br s, 2H), 3,20 (br s, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 512,12 $(M + H)^+$.

Exemplo 19



***N*^{1}-(3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.**



A) *N*^{1}-(3-flúor-4-hidroxifenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.

A uma solução de 2-flúor-4-nitrofenol (Avacado, 1,00 g, 6,37 mmoles) em 4 mL de tetraidrofurano e 6 mL de metanol a 0°C foi adicionado pó de zinco (2,08 g, 31,8 mmoles, <10 micron) seguido por cloreto de amônio (1,70 g, 31,8 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura heterogênea foi filtrada através de uma almofada

fina de Celite® com metanol e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer 4-amino-2-fluorofenol como um sólido marrom que foi empregado sem outra purificação (656 mg, 81%).

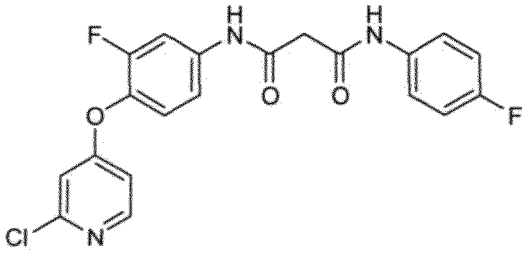
Ácido 3-(4-Fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 197 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (4 mL). Trietilamina (140 μL, 1,00 mmol) foi adicionado e a solução foi resfriada a 0°C. 4-Amino-2-fluorofenol (Etapa A de Exemplo 19, 127 mg, 1,00 mmol) foi adicionado seguido por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio (Reagente BOP, 442 mg, 1,00 mmol). A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada para remover o cloreto de metileno e água foi adicionada para precipitar o produto. A filtração e a trituração com água fornecem o composto do título (211 mg, 69%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, *J* = 13, 2,5 Hz), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,88 (t, 1H, *J* = 9,4 Hz), 3,51 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 307,44 $(M + H)^+$.

B) *N*^{1}-(3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.

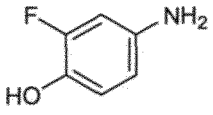
N^1-(3-flúor-4-hidroxifenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida (31 mg, 0,10 mmol), acetato de cobre (II) (27 mg, 0,15 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (25 mg, 0,20 mmol), e piridina (16 μL, 0,20 mmol) foram colocados em um tubo de pressão naquela ordem. O tubo foi carregado com cloreto de metileno (0,5 mL) e selado. A reação foi agitada a 120°C durante 5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de sílica-gel empregando-se 5% de metanol / acetato de etila. Após a concentração, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa. A fração apropriada foi concentrada para remover metanol e a solução aquosa resultante foi tornada básica com a solução $NaHCO_3$ de saturada (5 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10mL) e os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 anidro concentrada em vácuo. O produto foi tratado com 4N HCl em dioxano e concentrada. A liofilização com água fornece o composto do título (8 mg, 21%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,31 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz),

7,72 (dd, 1H, J = 12,7, 2,4 Hz), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 6,85 (dd, 2H, J = 5,1, 1,2 Hz), 3,46 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 384,21 $(M + H)^+$.

Exemplo 20

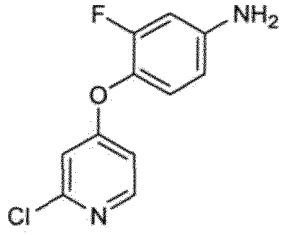


***N*^{1}-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil) malonamida.**



A) 2-flúor-4-aminofenol

A mistura de óxido de platina (0,010 g) e 2-flúor-4-nitrofenol (Aldrich, 1,24 g, 7,78 mmoles, 1,0 eq.) em MeOH (100 ml) foram agitadas sob uma atmosfera de H_2 a 3,51 Kg/cm^2 em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de celita e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (1,00 g, 100%), como um sólido que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,33-6,46 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 4,79 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 128 $(M + H)^+$.



B) 4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina.

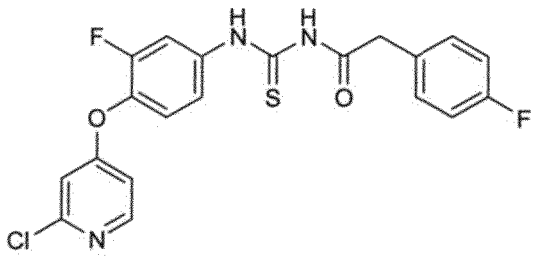
Hidreto de sódio (60%, 0,104 g, 2,60 mmoles, 1,1 eq.) foi adicionado a uma solução de 2-flúor-4-aminofenol (0,30 g, 2,36 mmoles, 1,0 eq.) em DMF (6,5 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. 2-Cloro-4-nitropiridina (Aldrich, 0,374 g, 2,36 mmol, 1,0 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 90°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, extin-

güida com solução de NaCl aquosa saturada e extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de LiCl aquosa a 10% (3 x 70 mL), secados sobre Na_2SO_4, filtrados e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (0,430 g, 76%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,27 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,90-7,04 (m, 3H), 6,42-6,54 (m, 2H), 5,54 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 239 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada.: 239,0387, encontrado: 239,0391,

C) *N*^{1}-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenilmalonamida.

Diisopropiletilamina (0,091 mL, 0,525 mmol, 2,5 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (0,050 g, 0,21 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1,0, 041 g, 0,21 mmol, 1,0 eq.), e PyBroP (0,117 g, 0,252 mmol, 1,2 eq) in CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0°C. A mistura de reação foi aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi extingüida com solução de NaCl aquosa saturada, e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4, filtrados e os filtrados concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, 230-240 mesh, eluindo 3/1 acetato de etila / hexano) para fornecer o composto do título (0,056 g, 64%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,04-7,26 (m, 4H), 3,56 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 418 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada.: 418,0770, encontrado: 418,0767,

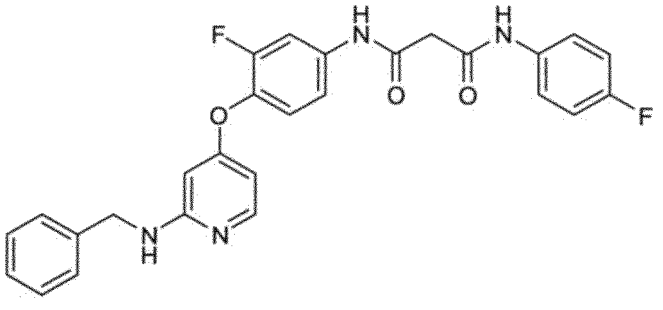
Exemplo 21



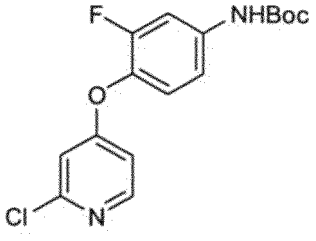
1-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) tiouréia

4-Fluorofenilacetilcloreto (Aldrich, 0,072 mL, 0,525 mmol, 2,5 eq.) foi adicionado a uma solução de tiocianato de sódio (0,056 g, 0,695 mmol, 3,3 eq.) em acetato de etila (2,0 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 1,5 hora para fornecer uma solução de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoíla (0,263 M). Uma solução de 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (0,050 g, 0,21 mmol, 1,0 eq.) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) foi adicionado em gotas à solução de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoíla e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, malha 230-240, eluindo 3/1 hexano/ acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,058 g, 64%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,02-8,33 (m, 1H), 6,99 - 7,52 (m, 8H), 3,84 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 434 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada: 434,0542, encontrado: 434,0547,

Exemplo 22



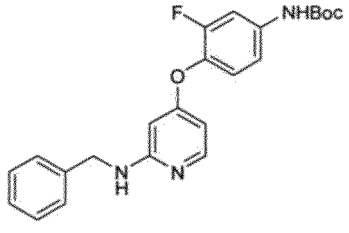
***N*^{1}-(4-(2-(Benzilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil) malonamida.**



A) 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

Dicarbonato de di-terc-butila (0,920 g, 4,22 mmoles, 4,5 eq.) foi adicionado a uma solução de 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (Composto B de Exemplo 20, 0,224 g, 0,939 mmol, 1,0 eq.) e trietilamina

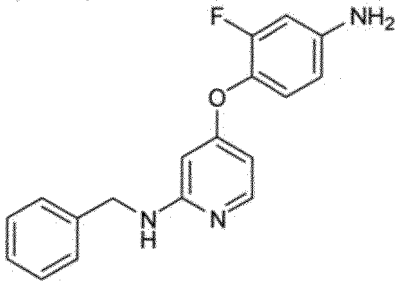
(0,391 mL, 3,00 mmoles, 3,0 eq) em THF (10 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 55°C durante 14 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e finalizada com 1N de HCl. A solução foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 70 mL), os extratos orgânicos combinados lavados com 1N NaOH (100 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, 230-240 mesh, eluindo 4:1 hexano/ acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,270 g, 85%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,35-8,36 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 339 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada.: 339,0912, encontrado: 339,0915,



B) -4-(2-(benzilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (0,100 g, 0,295 mmol, 1,0 eq) foi adicionado a uma solução desgaseificada de dppf.$PdCl_2$ (Matrix Scientific, 0,011 g, 0,0148 mmol, 0,05 eq), dppf (0,012 g, 0,022 mmol, 0,075 eq), e NaO*t*-Bu (0,040 g, 0,414 mmol, 1,4 eq) em tolueno em temperatura ambiente. Benzilamina (0,045 mL, 0,414 mmol, 1,4 eq) foi adicionada a uma mistura de reação e a solução resultante foi agitada a 80°C durante 4 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, finalizada com 1N de HCl e a solução extraída com $CHCl_3$ (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 1 N de NaOH (70 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, malha 230-240, eluindo 2:1 hexano / acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,020 g, 17%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 3H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,59 (br m, 1H), 6,10-6,20 (m, 1H), 5,75 (br m, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); MS(ESI$^+$)

m/z 410 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada.: 410,1880, encontrado: 410,1884,



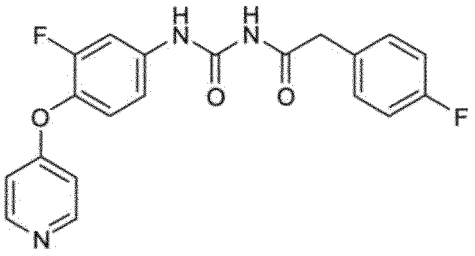
C) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzilpiridin-2-amina, sal de cloridrato.

HCl anidro em dioxano (4N, 2,00 mL, 8,00 mmoles, 165 eq) foi adicionado a 4-(2-(benzilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (0,020 g, 0,0489 mmol, 1,0 eq) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (0,017 g, 100%) um sólido que foi empregado sem outra purificação. MS(ESI$^+$) m/z 310 (M + H)$^+$; HRMS (ESI$^+$) calculada.: 310,1356, encontrado: 310,1364,

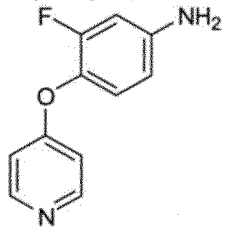
D) *N*^{1}-(4-(2-(Benzilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil) malonamida

Diisopropiletilamina (0,014 mL, 0,081 mmol, 3,5 eq) foi adicionada a uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzilpiridin-2-amina, sal de cloridrato (0,008 g, 0,023 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1,0,005 g, 0,023 mmol, 1,0 eq), e PyBroP (0,013 g, 0,028 mmol, 1,2 eq) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de HPLC de fase reversa (YMC-ODS-A, C-18, S10, 30x500 mm, eluindo 20-90% MeOH aquoso com 0,1% de TFA, gradiente de 30 minutos). As frações apropriadas foram concentradas em vácuo, neutralizadas com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a mistura e extraída com $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título (0,0025 g, 45%) como um sólido. MS(ESI$^+$) m/z 489 (M + H)$^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada.: 489,1738, encontrado: 489,1743,

Exemplo 23



1-(3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) 3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)benzenamina.

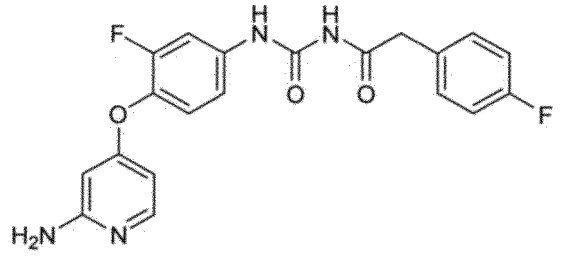
Hidreto de potássio (30%, 0,520 g, 3,90 mmoles, 3,0 eq) foi adicionado a uma solução de 2-flúor-4-aminofenol (Composto A de Exemplo 20, 0,254 g, 2,00 mmoles, 1,5 eq) em DMF (5,0 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. 4-Cloro-piridina (Aldrich, 0,200 g, 1,30 mmol, 1,0 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 150°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, extingüida com 1N NaOH e a solução extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 1N de NaOH aquoso (2 x 30 mL) seguido por LiCl aquoso a 10% (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,46 (m, 2H), 6,89 - 7,03 (m, 1H), 6,87-6,88 (m, 2H), 6,44 - 6,56 (m, 2H), 5,51 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 205 (M + H)$^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada.: 205,0777, encontrado: 205,0775,

B) 1-(3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) uréia.

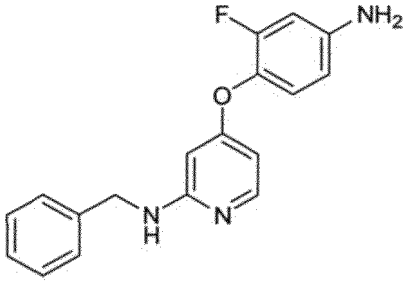
Cianato de prata (0,912 g, 6,08 mmoles, 1,05 eq) foi adicionado a uma solução de cloreto de 4-fluorofenilacetila (Aldrich, 0,794 mL, 5,79 mmoles, 1,0 eq) em tolueno (16 mL) em temperatura ambiente protegida da luz. A mistura de reação foi aquecida para refluxo durante 60 minutos e em seguida resfriado a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada

(Acrodisc, PTFE 0,2 μM) e a solução resultante de isocianato 2-(4-fluorofenil) acetila (0,36 M, 0,75 mL, 0,27 mmol, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de 3-flúor-4-(piridin-4-ilóxi)benzenamina (0,050 g, 0,245 mmol, 1,0 eq) em CH_2Cl_2 (2,0 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, finalizada com solução de NaCl aquosa saturada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, 230-240 mesh, eluindo 0-5% de MeOH em $CHCl_3$) para fornecer o composto do título (0,043 g, 46%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 6,92-7,48 (m, 8H), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 384 $(M + H)^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada.: 384,1160, encontrado: 384,1147,

Exemplo 24



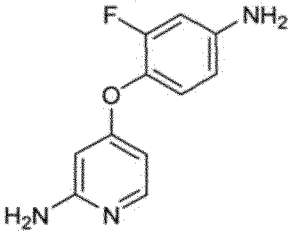
1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.



A) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzilpiridin-2-amina.

Benzilamina (9,1 mL, 83,8 mmoles, 20 eq) foi adicionada a 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (Composto B de Exemplo 20, 1,0 g, 4,19 mmoles, 1,0 eq), pó de cobre (0,266 g, 4,19 mmoles, 1,0 eq) e K_2CO_3 (0,578 g, 4,19 mmoles, 1,0 eq) em um tubo selado e a mistura de reação foi aquecida para 160°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e extingüida com solução de NaCl aquosa saturada.

A solução foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), Os extratos orgânicos combinados secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (YMC C-18 ODS-A S10 50 x 500 mm, eluindo 10-90% de MeOH aquoso com 0,1% de TFA, gradiente de 30 minutos) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. O concentrado foi neutralizado com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (0,675 g, 52%) como um sólido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,78 - 7,80 (m, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 5H), 6,80 - 6,90 (m, 1H), 6,52 - 6,55 (m, 2H), 6,18 - 6,20 (m, 1H), 5,87 - 5,88 (m, 1H), 4,40 (s, 2H); MS(ESI^+) m/z 310 $(M + H)^+$; HRMS(ESI^+) calculada.: 310,1356, encontrado: 310,1360,



B) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina.

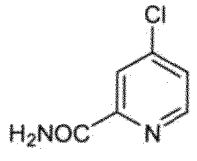
Hidróxido de paládio sobre carbono (10%, 0,050 g) foi adicionado a uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzilpiridin-2-amina (0,245 g, 0,790 mmol, 1,0 eq) em 5% de HCO_2H-MeOH (10 mL) sob uma manta de hidrogênio (de um balão) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, filtrada através de Celite® e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (YMC ODS-A S10 30 x 500 mm. 10-90% MeOH aquoso com 0,1% de TFA, gradiente de 30 minutos) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. O concentrado foi neutralizado com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a mistura foi extraída com $CHCl_3$ (3 x 35 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título (0,045 g, 26%) como um sólido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,62 - 7,63 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,38 - 6,47 (m, 2H), 6,09 - 6,11 (m, 1H), 5,83-5,84 (m, 1H); MS(ESI^+) m/z 220 $(M + H)^+$; HRMS(ESI^+) calculada.: 220,0886, en-

contrado: 220,0877,

C) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.

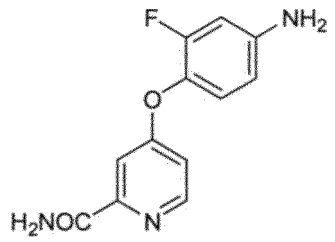
Isocianato de 2-(4-Fluorofenil)acetila (Composto D de Exemplo 11,0,362 M, 0,351 mL, 0,127 mmol, 1,3 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (0,022 g, 0,100 mmol, 1,0 eq) em CH_2Cl_2 (2,0 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 13 horas em temperatura ambiente e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck gel 40-63 µM, 230-240 mesh, 1:1 acetato de etila/hexano) para fornecer o composto do título (0,025 g, 64%) como um sólido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 6,12 - 6,14 (m, 1H), 5,86 - 5,87 (m, 1H), 3,61 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 399 $(M+H)^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada: 399,1269, encontrado: 399,1269,

Alternativamente, **Exemplo 24** foi preparado da seguinte maneira:



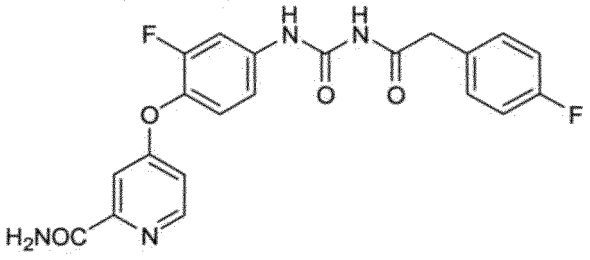
A') 4-Cloropicolinamida

Uma mistura heterogênea de ácido 4-cloropicolínico (TCI America, 5,4 g, 34,2 mmoles, 1,0 eq) e cloreto de tionila (30 mL) foram aquecidas a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi tratada com uma solução de MeOH em amônia (7N, 45 mL) em um banho de gelo e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. O banho de gelo foi em seguida removido e a reação foi aquecer para temperatura ambiente e em seguida agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por recristalização de EtOAc para fornecer o produto (5,14 g, 96%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,61-8,63 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 157 $(M + H)^+$.



B') 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)picolinamida.

Uma solução de 4-amino-2-fluorofenol (Composto A de Exemplo 20, 0,81 g, 6,4 mmoles, 1,0 eq) em DMF (6,5 mL) foi tratada com *terc*-butóxido de potássio (0,79 g, 7,1 mmoles, 1,1 eq) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. 4-Cloropicolinamida (1,0 g, 6,4 mmoles, 1,0 eq) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida para 110°C durante 8 horas. A reação foi resfriado a temperatura ambiente e a mistura de reação finalizada com água. A solução heterogênea resultante foi filtrada e o material sólido foi lavada com água. O sólido foi triturado com uma pequena quantidade de MeOH seguido por Et_2O. O sólido foi filtrado e secado em vácuo para fornecer o produto (1,3 g, 82%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,49-8,50 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 5,53 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 248 $(M + H)^+$.



C') 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila (Composto D de Exemplo 11,0,29 M em tolueno, 54,9 mL, 15,9 mmoles, 2,1 eq) foi adicionado à 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (1,86 g, 7,53 mmoles, 1,0 eq) em 10/3 DCM/DMF (65 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 17 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo redissolvido em $CHCl_3$. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquosa saturada, a fração orgânica separada, secada (Na_2SO_4), filtra-

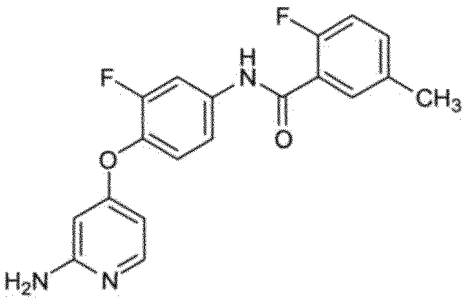
da e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo 1/3 hexano/EtOAc, em seguida para eluir o produto de MeOH a 5% em $CHCl_3$), e as frações apropriadas concentradas em vácuo para fornecer o produto (2,2 g, 69%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 5,60 Hz), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,16-7,23 (m, 3H), 3,76 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 427 $(M + H)^+$. HRMS (ESI$^+$) calculada.: 427,1218, encontrado: 427,1214,

D') 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

Bis-(trifluoroacetóxi)-iodobenzeno (Aldrich, 3,09 g, 7,20 mmoles, 1,4 eq) foi adicionado a uma solução de 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (2,19 g, 5,14 mmoles, 1,0 eq), água (0,241 mL, 13,4 mmoles, 2,6 eq) e piridina (1,62 mL, 20 mmoles, 3,9 eq) em DMF (20 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas. A mistura de reação foi finalizada com 1 N de HCl e a solução aquosa extraída com Et_2O, descartando a camada orgânica. A camada aquosa foi neutralizada com 1 N de NaOH e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com LiCl aquosa a 10%, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 0-5% MeOH em $CHCl_3$) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (50 mL) resfriado a 0 °C e tratado com HCl anidro (4N, 10 mL, 40 mmol, 7,8 eq). A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas resultando em uma solução heterogênea. A solução foi filtrada e o sólido lavado com Et_2O e secado em vácuo para fornecer o composto do título (1,38 g, 63%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 3,77 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 399 $(M + H)^+$. HRMS (ESI$^+$) calculada.: 399,1269; encontrado: 399,1258, análise elementar para $C_{20}H_{16}N_4O_3F_2$ 1,0 HCl. 0,22 H_2O Calculada.: C; 54,75, H; 4,01, N; 12,77, Cl; 8,08, encontrado:

C; 54,75, H; 4,35, N; 4,35, Cl; 8,06,

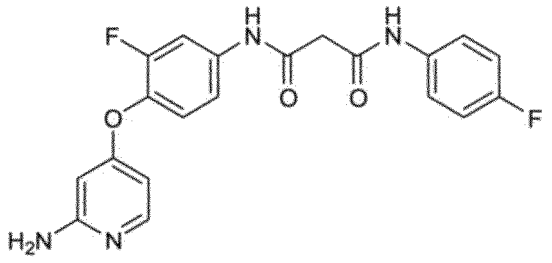
Exemplo 25



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-flúor-5-metil-benzamida.**

Diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,200 mmol, 2,0 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 0,022 g, 0,100 mmol, 1,0 eq), ácido 2-flúor-5-metil-benzóico (Aldrich, 0,015 g, 0,100 mmol, 1,0 eq), EDCI (0,021 g, 0,11 mmol, 1,1 eq) e HOBT (0,014 g, 0,100 mmol, 1,0 eq) em DMF (0,700 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas, extingüida com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e extraída com $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (YMC ODS-A S10 30 x 500 mm, 30-90% de MeOH aquoso com 0,1% TFA, gradiente de 30 minutos) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. O concentrado foi neutralizado com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a mistura extraída com $CHCl_3$ (3 x 30 mL). Os orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título (0,014 g, 40%) como um sólido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,67 - 7,80 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,14 - 6,16 (m, 1H), 5,89 - 5,90 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 356 $(M + H)^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada: 356,1211, encontrado: 356,1203,

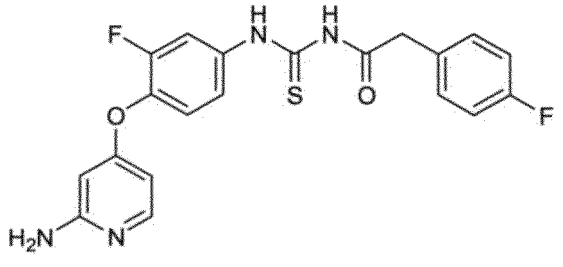
Exemplo 26



***N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenilmalonamida**

Diisopropiletilamina (0,105 mL, 0,604 mmol, 3,3 eq) foi adicionada a uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 0,040 g, 0,183 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1,0,054 g, 0,274 mmol, 1,5 eq), e PyBroP (0,139 g, 0,298 mmol, 1,6 eq) em CH_2Cl_2 (2,0 mL) a 0°C. A mistura de reação foi aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A mistura de reação foi extingüida com uma solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a solução extraída com $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck 40-63 μM, malha 230-240, eluindo 0-6% MeOH in $CHCl_3$ para fornecer o composto do título (0,056 g, 77%) como um sólido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,67 - 7,68 (m, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 2H), 6,16 - 6,17 (m, 1H), 5,88 - 5,89 (m, 1H), 3,30 (s, 2H); MS(ESI) m/z 399 (M - H$^+$); HRMS (ESI$^+$) calculada: 399,1269, encontrado: 399,1261,

Exemplo 27

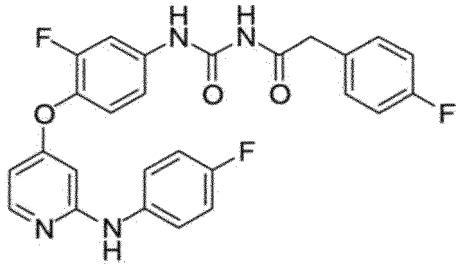


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiouréia.

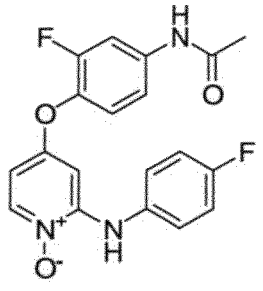
4-Fluorofenilacetilcloreto (Aldrich, 0,017 mL, 0,126 mmol, 2,5 eq) foi adicionado a uma solução de tiocianato de sódio (0,014 g, 0,176 mmol,

3,5 eq) em acetato de etila (1,0 mL) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 1,5 hora para fornecer uma solução de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoíla (0,126 M). 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi) piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 0,011 g, 0,050 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,0 mL) e isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoíla (0,126 M, 0,50 mL, 0,063 mmol, 1,3 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (Merck, 40-63 μM, malha 230-240, eluindo 0-6% MeOH em $CHCl_3$) para fornecer o composto do título (0,008 g, 38%) como um sólido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,85-7,95 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 4H), 6,95-7,00 (m, 2H), 6,05-6,15 (m, 1H), 5,90-5,91 (m, 1H), 3,65 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 415 $(M + H)^+$; HRMS(ESI$^+$) calculada: 415,1040, encontrado: 415,1041,

Exemplo 28



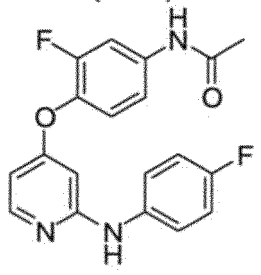
1-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido) fenil)acetamida.

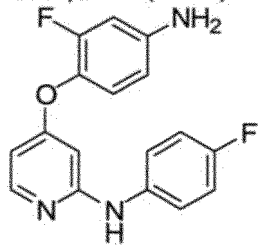
Uma mistura *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi-1-óxido)-3-fluorofenil) acetamida (Composto B de Exemplo 18, 62 mg, 0,21 mmol), 4-fluoroanilina (47 mg, 0,42 mmol), e éter de 2-metoxietila (91 mL) foi aquecida a 140°C

durante 15 minutos. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com solução $NaHCO_3$ saturada e salmoura (diversas vezes), secada ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo para fornecer 4:1 de uma mistura de o composto do título e a piridina de origem como um óleo marrom claro (45 mg, 58%). O produto foi empregado na etapa subseqüente sem qualquer outra purificação. MS(ESI$^+$) m/z 372,1 $(M + H)^+$.



B) *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi)fenil) acetamida.

Uma mistura de *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido)fenil)acetamida (45 mg), polímero de trifenilfosfina suportada (~3 mmol/g) em poliestireno (200 mg, Fluka) e DMF (3 mL) foi aquecida a 135°C durante 48 horas. A resina foi filtrada, lavada com DMF e EtOAc. Os filtrados e lavados foram combinados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea empregando-se 30-80% EtOAc em hexanos como o eluente para fornecer o composto do título (22 mg, 51%) como um sólido rosa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 13,0, 2,1 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J = 9,1, 8,6 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 5,5, 2,2 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 2 Hz), 2,07 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 356,7 $(M + H)^+$.



C) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-N-(4-fluorofenil)piridin-2-amina.

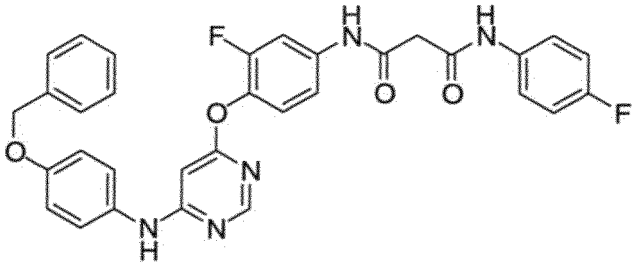
A mistura de *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi) fenil) acetamida (18 mg, 0,051 mmol), 6 M HCl (0,1 mL, 0,60 mmol) e MeOH

(1,5 mL) foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo tornado básico com solução $NaHCO_3$ aquosa saturada em seguida extraída com EtOAc. O extrato foi secado (MgSO4) e concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (14 mg, 88%) como uma goma vermelha. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,64 -7,60 (m, 2H), 7,05 (dd, 2H, J = 9,1, 8,8 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 13,3, 2,6 Hz), 6,40 (ddd, 2H, J = 9,0, 6,2, 2,1 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,44 (br s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 314,17 $(M + H)^+$.

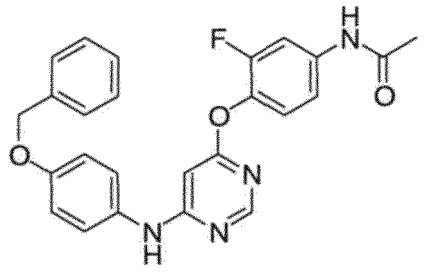
D) 1-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-fluorofenil) piridin-2-amina (11 mg, 0,035 mmol) em THF (1 mL) foi resfriada em um banho de gelo e tratada com uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 250 μL, 0,070 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo triturado com éter de isopropila para fornecer o composto do título (11 mg, 65%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 13,3, 2,0 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J = 9,1, 8,5 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 6,2, 2,1 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 493,2 $(M + H)^+$.

Exemplo 29

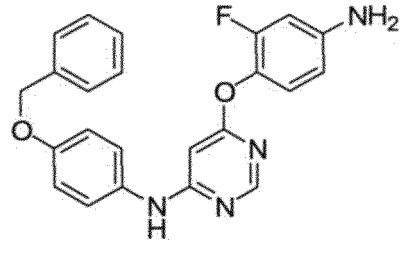


***N*^{1}-(4-(6-(4-(Benziloxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.**



A) *N*-(4-(6-(4-(Benziloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida.

A mistura de *N*-(4-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil) acetamida (Composto B de Exemplo 13, 281 mg, 1,00 mmol), 4-benziloxianilina (Aldrich, 398 mg, 2,00 mmol), e éter de 2-metoxietila (2 mL) foi aquecida a 160°C durante 45 minutos. A mistura resfriada foi tratada com H_2O (50 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). O extrato de EtOAc foi lavado com salmoura (3 x 25 mL), secado ($MgSO_4$) e concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (200 mg, 22%) como um sólido púrpuro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 12,5, 2,0 Hz), 7,44-7,42 (m, 4H), 7,38 (dd, 2H, *J* = 8,0, 6,9 Hz), 7,33-7,23 (m, 3H), 6,98 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 445,13 $(M + H)^+$.



B) 6-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-(benziloxi)fenil)pirimidin-4-amina.

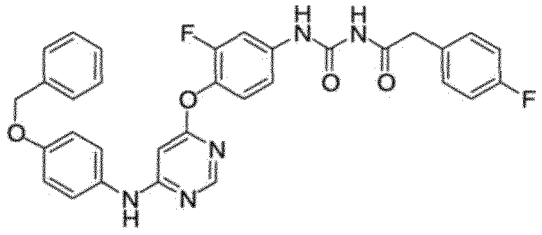
A mistura de *N*-(4-(6-(4-(benziloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (150 mg, 0,34 mmol), 6 M HCl (0,5 mL) e MeOH (3 mL) foi aquecida até refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada para remover o MeOH e o resíduo tratado com solução de $NaHCO_3$ saturada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (123 mg, 90%) como um sólido rosa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 7H), 6,99 - 6,92 (m, 3H), 6,48 (dd, 1H, *J* = 12,5, 2,7 Hz), 6,39 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,7

Hz), 5,97 (s, 1H), 5,39 (br s, 2H), 5,08 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 403,09 (M + H)$^+$.

C) *N*^{1}-(4-(6-(4-(Benziloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-(4-fluorofenil)malonamida.

O composto do título foi preparado de uma mistura de 6-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-(benziloxi)fenil)pirimidin-4-amina (45 mg, 0,11 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 1, 24 mg, 0,12 mmol), TBTU (48 mg, 0,15 mmol), DIPEA (0,26 mL, 0,15 mmol), e DMF (1 mL) empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto C de Exemplo 1, o produto bruto foi triturado com éter de isopropila para fornecer o composto do título (56 mg, 88%) como um sólido rosa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, 4H, J = 7,3 Hz), 7,40 (dd, 2H, J = 7,6, 7,3 Hz), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,17 (dd, 2H, J = 9,0, 8,3 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Hz) 6,09 (s, 1H), 5,09 (s, 2H) 3,49 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 582,3 (M + H)$^+$.

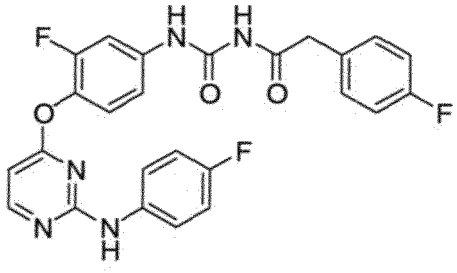
Exemplo 30



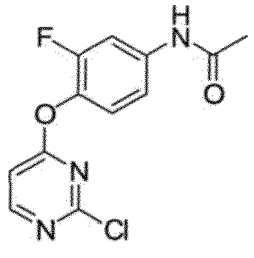
1-(4-(6-(4-(Benzilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

O composto do título foi preparado de 6-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-(benzilóxi)fenil)pirimidin-4-amina (Composto B de Exemplo 29, 45 mg, 0,11 mmol) e uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,13 mmol) em THF empregando-se um procedimento similar descrito para a preparação de Composto E de Exemplo 11. O produto bruto foi triturado com éter de isopropila para fornecer o composto do título (58 mg, 90%) como um sólido rosa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 12,7, 2,4 Hz), 7,46-7,26 (m, 9H), 7,18 (dd, 2H, J = 9,6, 8,3 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,11 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 582,3 $(M + H)^+$.

Exemplo 31



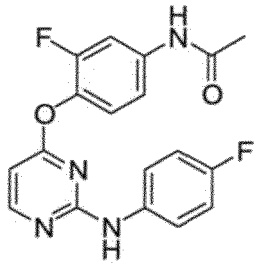
1-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) *N*-(4-(2-Cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida.

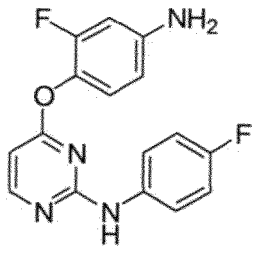
Uma mistura de 2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 1,5 g, 10,0 mmo-

les), *N*-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetamida (0,85 g, 5,0 mmoles), K_2CO_3 (0,76 g, 5,5 mmoles), e CH_3CN (100 mL) foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ saturada. A de fase EtOAc foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada, salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea empregando-se uma forma gradiente de EtOAc a 30% em hexanos para EtOAc a 100% para fornecer o composto do título (1,1 g, 78%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,4 Hz), 7,34-7,26 (m, 3H), 2,01 (s, 3H).



B) *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil) acetamida.

Uma mistura de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-ilóxi)-3-fluorofenil) acetamida (100 mg, 0,36 mmol), 4-fluoroanilina (Aldrich, 40 mg, 0,36 mmol), e 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo triturado com éter para fornecer um sólido cinza. O produto foi dissolvido em MeOH, tratada com sílica-gel (150 mg) e a mistura concentrada para secagem. O composto foi concentrado em sílica-gel e aplicado a uma coluna de sílica-gel e eluindo primeiro com EtOAc em seguida com 100:1 MeOH / NH_4OH em CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (40 mg, 31%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,86 (dd, 2H, *J* = 8,3, 8,3 Hz), 6,50 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 2,05 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 357,13 $(M + H)^+$.



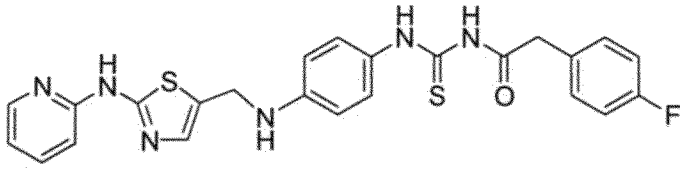
C) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina.

A mistura de *N*-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilóxi) fenil)acetamida (32 mg, 0,09 mmol), 6 M de HCl (0,2 mL) e MeOH (2 mL) foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura, seca-da ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo. Cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 30-40% de EtOAc em hexanos contendo 1% de Et_3N forne-ce o composto do título (15 mg, 46%) como um sólido branco. ^1H RMN (DM-SO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,43 (br s, 2H), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,45 (dd, 1H, J = 13,5, 2,1 Hz), 6,38-6,35 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H). MS(ESI$^+$) m/z 315,17 $(M + H)^+$.

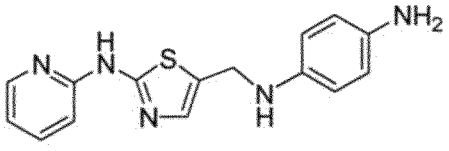
D) 1-(3-flúor-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(4-fluorofenil) piri-midin-2-amina (10 mg, 0,032 mmol) em THF (1 mL) foi resfriada em um ba-nho de gelo e tratada com uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofe-nil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo de 11, 228 μL, 0,064 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo triturado com éter de isopropila para for-necer o composto do título (15 mg, 93%) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 13,5, 2,1 Hz), 7,43 (br s, 2H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,18 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,76 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 492,0 $(M + H)^+$.

Exemplo 32



1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-((2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metilamino)fenil)tiouréia.



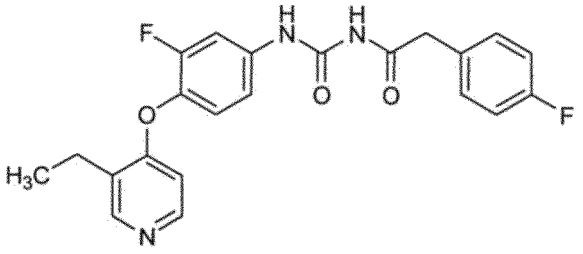
A) *N*'-((2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metil)benzeno-1,4-diamina.

Uma solução de 2-(piridina-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldeído (0,10 g, 0,49 mmol, WO2004/001059), benzeno-1,4-diamina (0,105 g, 0,97 mmol) e trietilsilano (0,19 mL, 1,2 mmoles) em CH_2Cl_2-TFA (3:1, 4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre CH_2Cl_2 e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto que continha o composto do título juntamente com benzeno-1,4-diamina e aldeído de partida e foi levado diretamente para a etapa seguinte.

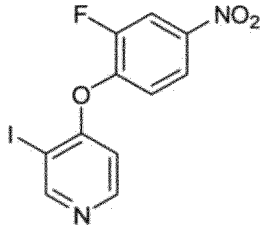
B) 1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-((2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metilamino)fenil)tiouréia.

Cloreto de 4-fluorofenilacetila (7,4 μL, 0,053 mmol) foi adicionado a uma suspensão de NaSCN (4,5 mg, 0,055 mmol) em EtOAc (0,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mistura foi em seguida adicionada à uma solução de mistura acima obtida em A (14,5 mg) in CH_2Cl_2 (0,5 ml) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se uma eluição gradiente 2-5% MeOH-$CHCl_3$ para fornecer o composto do título (2 mg) como uma película laranja. MS(ESI$^+$) m/z 493,2 $(M + H)^+$.

Exemplo 33

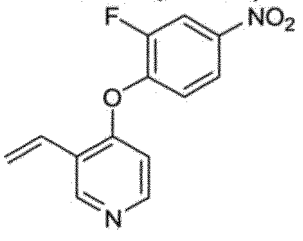


1-(4-(3-Etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) uréia, sal de cloridrato.



A) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina.

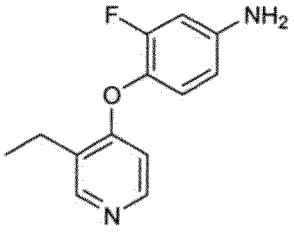
A mistura de 4-cloro-3-iodopiridina (1,50 g, 6,30 mmoles, preparada de acordo com Tabanella, S. e outro, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4254-4261), 2-flúor-nitrofenol (Lancaster, 2,0 g, 12,7 mmoles), DIPEA (5 mL), e NMP (10 mL) foi aquecida a 150°C. Após 12 horas, mais 2-flúor-nitrofenol (0,50 g, 3,18 mmoles) foi adicionado para a mistura de reação e o aquecimento foi continuado durante 4 horas. A maioria dos componentes voláteis foi removida sob vácuo a 75°C, o resíduo tratado com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada (150 mL) e extraído com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, empregando-se 0 -100% CH_2Cl_2 / hexanos em seguida 2% de MeOH / CH_2Cl_2 fornece o composto do título (1,0 g, 43%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,47 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 8,44 (dd, 1H, J = 2,7, 9,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,8, 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 5,5 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 361,05 $(M + H)^+$.



B) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridina.

Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (200 mg, 0,56 mmol), tributilvinilestanho (212 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foi tratada com CsF (169 mg, 1,12 mmol) seguida por $(Ph_3P)_4Pd$ (36 mg, 0,031 mmol) e CuI (10 mg, 0,056 mmol) e a mistura foi aquecida a 45°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada, diluída com CH_2Cl_2 (15 mL) e H_2O (10 mL), agitada vigorosamente e em seguida filtrada através de Celite®. A massa filtrante foi lavada com 1:1 CH_2Cl_2 / EtOAc e as lavagens foram combinadas com o filtrado. A solução foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer um óleo marrom. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 0-2% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer um produto semi-puro. O produto foi tratado com 2 M HCl / Et_2O (10 mL) e o derivado de cloridrato precipitado coletado por filtragem e lavagem com Et_2O e EtOAc para um sólido amarelo (145 mg, 87%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,24 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,68 (d, 1H, 11,5 Hz); MS(ESI$^+$): m/z 261,18 $(M + H)^+$.

O sal de cloridrato acima foi convertido na base livre como segue: O cloridrato de piridina (230 mg) foi agitado com $NaHCO_3$ (25 mL) e EtOAc (20 mL) até tornar-se homogêneo e a fase EtOAc separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada. o composto do título (190 mg) foi obtido como um óleo amarelo.



C) 4-(3-Etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina.

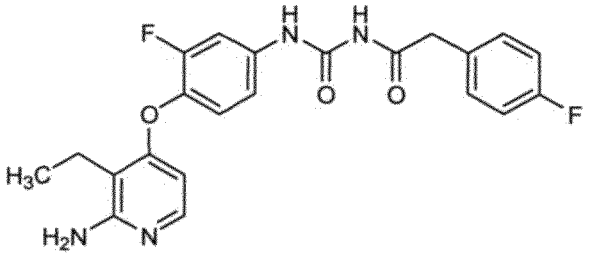
Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridina (80 mg, 0,30 mmol) em 1:1 EtOAc / MeOH (2 mL) foi hidrogenado sobre paládio-carbono a 10% (30 mg) durante 1 hora empregando-se balão de látex de H_2. Pt_2O (10 mg) foi adicionado a uma mistura e a reação continuada durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de Celite® e concentrada em vácuo para

fornecer o composto do título (50 mg, 63%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 8,7, 9,1 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 2,0, 13,7 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,41 (dd, 1H, J = 2,5, 6,1 Hz), 2,69 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

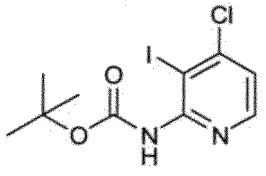
D) 1-(4-(3-Etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

Uma solução de 4-(3-etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (23 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi tratada com uma solução de solução de 0,3 de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,33 mL, 0,11 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo triturado com 1:1 éter de isopropila / EtOAc para fornecer um sólido amarelo. O produto foi tratado com MeOH absoluto (1 mL) e 2 M HCl / Et_2O (1 mL), agitado em temperatura ambiente durante 5 minutos e concentrado sob vácuo para fornecer o composto do título (15 mg, 36%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,0, 12,7 Hz), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,73 (s, 2H), 2,72 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS(ESI$^+$): m/z 412,20 $(M + H)^+$.

Exemplo 34



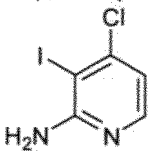
1-(4-(2-Amino-3-etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) Éster de *terc*-butila de ácido (4-Cloro-3-iodopiridin-2-il)-carbâmico.

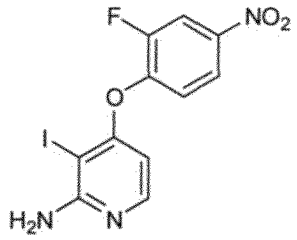
Uma solução de éster de terc-butila de ácido (4-cloro-piridin-2-il)-

carbâmico (CB Research e Development Inc., 5,0 g, 22,0 mmoles), TMEDA (8 mL) em THF anidro (100 mL) foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e resfriada a -70°C e tratada em gotas com 2,5 M *n*-BuLi em hexanos (22,0 mL, 54,8 mmoles) durante um período de 30 minutos. A mistura foi agitada a -70°C durante 1 hora em seguida tratada em gotas com uma solução de I_2 (14 g, 110 mmoles) em THF anidro (16 mL) a -70°C. Após a adição ser completada, a reação foi agitada a -70°C durante 30 minutos em seguida permitida aquecer para temperatura ambiente. A mistura foi tratada com uma solução de hidrogeniossulfito de sódio (16 g) em H_2O (100 mL) e agitada durante 30 minutos em seguida extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, secado ($MgSO_4$) e concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0 - 5% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (5,8 g, 78%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 1,44 (s, 9H); MS(ESI$^-$): *m/z* 352,99 (M-H)$^-$.



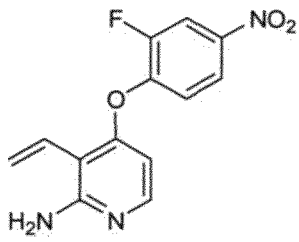
B) 4-Cloro-3-iodopiridin-2-amina

A suspensão de éster de terc-butila de ácido (4-cloro-3-iodopiridin-2-il)-carbâmico (5,6 g, 15,8 mmoles) em 48% de ácido hidrobrômico foi aquecido a 100°C durante 10 minutos para fornecer uma solução clara. A mistura foi resfriada, tratada com gelo amassado e tornada básica com 6 M de NaOH. O produto precipitado foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H_2O e parcialmente sorvido no funil para fornecer um sólido branco. O produto foi dissolvido em THF e a solução secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (3,7 g, 93%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7,84 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,51 (br s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 254,97 (M + H)$^+$.



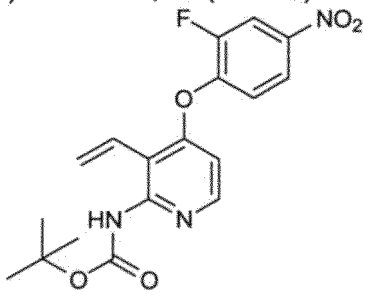
C) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina.

A mistura de 4-cloro-3-iodopiridin-2-amina (3,6 g, 14,2 mmoles) e 2-flúor-4-nitrofenol (Lancaster, 4,5 g, 28,4 mmoles), DIPEA (3,6 mL, 20,7 mmoles) e NMP (8 mL) foi colocada em um vaso de pressão de vidro e aquecida rapidamente para 170°C e o aquecimento continuado durante 18 horas. Os componentes voláteis foram destilados sob pressão reduzida e o resíduo viscoso despejado em água-gelada (150 mL). A mistura foi sonicada durante 15 minutos afim de romper o sólido gomoso e o pH da mistura foi ajustado para 7,5 solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. O sólido foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H_2O, sorvido parcialmente seco no funil. O sólido parcialmente secado foi suspenso em tolueno (150 mL) e a mistura concentrada em vácuo e o processo repetido 3 vezes para fornecer um sólido marrom. O produto foi dissolvido em MeOH (150 mL), tratado com 4 M HCl /1,4-dioxano (8 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 5 minutos e em seguida a mistura foi concentrada em vácuo. O cloridrato desse modo obtido, foi lavado e triturado com EtOAc e dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase de EtOAc foi separada, lavada com salmoura, e em seguida secada ($MgSO_4$). A solução de EtOAc foi tratada com carvão vegetal ativado, agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e o carvão vegetal filtrado. A solução foi concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (3,9 g, 74%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,39 (dd, 1H, J = 2,5, 10,7 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,5, 9,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,40 (br s, 2H), 6,18 (d, 1H, J = 5,6 Hz).



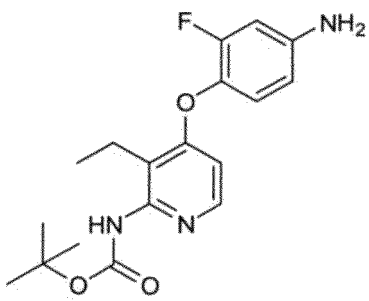
D) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridin-2-amina.

O composto do título foi preparado de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina e tributilvinilestanho por meio de uma reação de acoplamento Stille da mesma maneira com descrito na Etapa B de Exemplo 33, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,35 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,31-7,15 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H, J = 17,8, 11,7 Hz), 6,24 (br s, 2H), 6,20 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,71 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 5,46 (d, 1H, J = 11,7 Hz); MS(ESI$^+$): m/z 276,17 $(M + H)^+$.



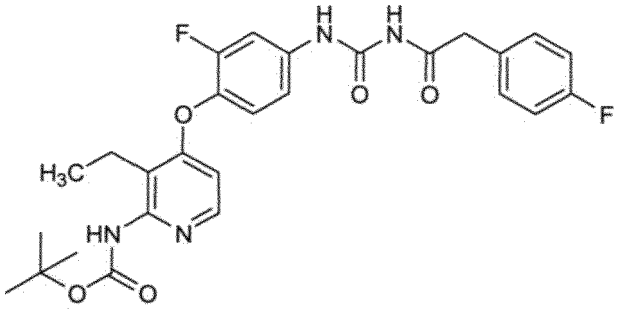
E) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridin-2-amina (60 mg, 0,22 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) e álcool de *terc*-butila (1,5 mL) foi tratada com Boc_2O (140 mg, 0,64 mmol) e aquecida a 65°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada, dividida entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 para fornecer o composto do título (50 mg, 60%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,58 (dd, 1H, J = 17,8, 11,7 Hz), 5,82 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 5,52 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,42 (s, 9H); MS(ESI$^+$): m/z 376,18 $(M + H)^+$.



F) 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-etilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-vinilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (48 mg, 0,13 mmol) foi hidrogenada sobre paládio-carbono a 10% (10 mg) e Pt_2O (5 mg) durante 1,5 hora empregando-se H_2 de um balão de borracha. A mistura foi filtrada através de Celite® e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (40 mg, 89%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 2,5, 13,2 Hz), 6,41 (dd, 1H, J = 2,5, 9,4 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,11 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 348,22 $(M + H)^+$.



G) 3-etil-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido) fenóxi) piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

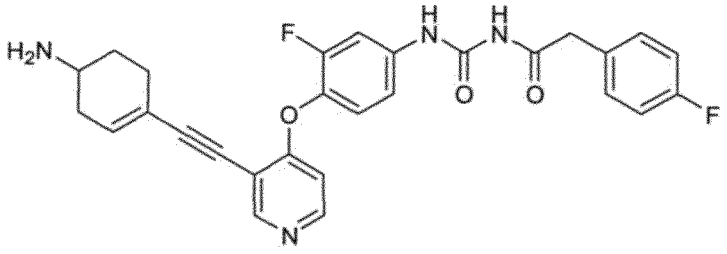
O composto do título foi preparado de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-etilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butila (20 mg, 0,058 mmol) e solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (232 μL, 0,070 mmol) em THF da mesma maneira como a Etapa D de Exemplo 33, MS(ESI$^+$): *m/z* 527,31 $(M + H)^+$.

H) 1-(4-(2-Amino-3-etilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

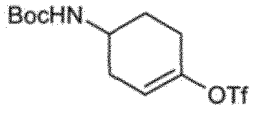
Uma solução de 3-etil-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil) ureído)fenóxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (16 mg, 0,03 mmol) foi dissolvida em THF anidro (0,5 mL) e tratada com 4 M de HCl / 1,4-dioxano (1,5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o produto purificado por método de HPLC preparativa A para fornecer o composto do título (5 mg, 36%) como um sólido branco. ^{1}H

RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 4H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, J = 8,9, 8,9 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,73 (s, 2H), 2,71 -2,66 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS(ESI$^+$): m/z 427,18 (M + H)$^+$.

Exemplo 35

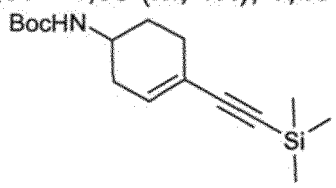


1-(4-(3-(2-(4-Aminocicloex-1-enil)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) 4-(*terc*-Butoxicarbonil)cicloex-1-enil trifluorometanossulfonato.

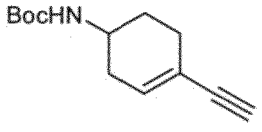
Uma solução de *N*-Boc-4-aminocicloexanona (Astatech Inc., 213 mg, 1,0 mmol) em THF (7 mL) foi resfriado a -70°C e tratada com 0,5 M de uma solução de KHMDS em tolueno (2,4 ml, 1,2 mmol). A mistura foi agitada a -70°C durante 20 minutos, tratada em gotas com uma solução de fenil-trifluorometanossulfonimida (392 mg, 1,1 mmol) em THF (4 mL) e agitada a -70°C durante 25 minutos. A mistura foi finalizada com solução de NH_4Cl aquosa saturada, diluída com EtOAc, lavada com Na_2CO_3 a 10% e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 10 -25% EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (180 mg, 52%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 5,68 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,68 - 2,25 (m, 3H), 2,22 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,63 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).



B) 4-(2-(trimetilsilil)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-

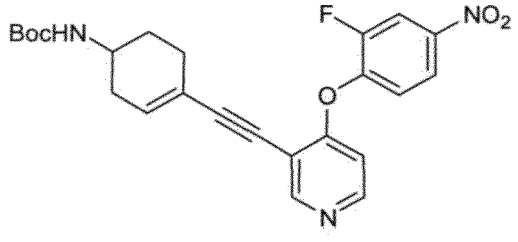
butila.

Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 4-(terc-butoxicarbonila)cicloex-1-enila (170 mg, 0,49 mmol), trimetilsililacetileno (138 μL, 0,98 mmol), Et_3N (0,68 mL) e THF (8 mL) em um frasco de reação foi purgada com argônio e tratada sucessivamente com CuI (14 mg, 0,072 mmol) e $(Ph_3P)_4Pd$ (27 mg, 0,024 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 25 minutos, e em seguida diluída com EtOAc (50 mL), lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0 -25% de EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (116 mg, 81%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 6,06 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,46 (d, 1H, J = 18,8 Hz), 2,36-2,14 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,27-0,05 (m, 9H).



C) 4-etinilcicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila.

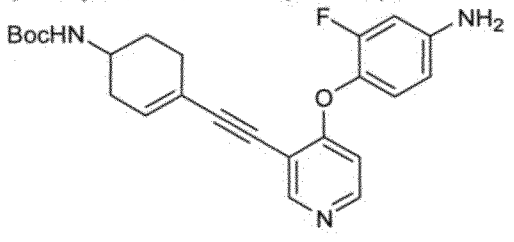
Uma solução de 4-(2-(trimetilsilil)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de terc-butila (112 mg, 0,38 mmol) em THF foi resfriada a -15°C, tratada com 1,0 M fluoreto de tetrabutilamônio em THF (Aldrich, 440 μL, 0,44 mmol) e a mistura agitada a -15°C durante 40 minutos. A mistura foi tratada com Na_2CO_3 a 5% (25 mL) e extraída com éter. O éter extraído foi lavado com Na_2CO_3 a 5% salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (83 mg, 99%) como um óleo marrom. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 6,09 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,47 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).



D) 4-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)cicloex-3-

enilcarbamato de *terc*-butila.

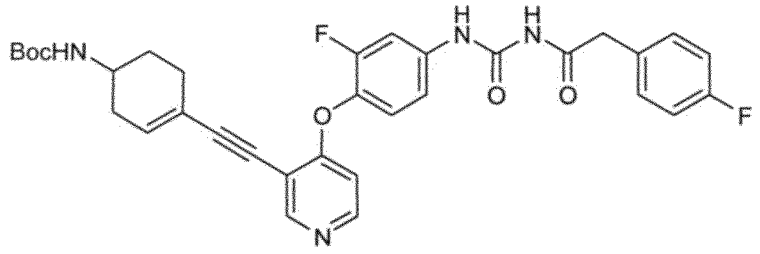
Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 130 mg, 0,36 mmol) e *N*-Boc-4-etinilcicloex-3-enamina (80 mg, 0,36 mmol) em THF anidro (2 mL) foi tratada com Et_3N (2 mL) e o desgaseificado por vácuo/purga de argônio. A solução foi tratada com paládio de tetracistrifenilfosfina (20 mg, 0,0018 mmol) e CuI (10 mg, 0,054 mmol) e em seguida aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada e dividida entre solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e EtOAc. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 0-40% EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (124 mg, 76%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 2,5, 10, 7 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, *J* = 8,6, 8,6 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,85 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 6,04- 6,00 (m, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 454,27 $(M + H)^+$.



E) 4-(2-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila.

A mistura 4-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila (110 mg, 0,24 mmol), pó de ferro, ~325 mesh(150 mg, 2,7 mmoles), NH_4Cl (280 mg, 5,3 mmoles), DMF (1 mL), H_2O (1 mL) e EtOH (1 mL) foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite® empregando-se DMF para amassar a massa filtrante e o filtrado tornado básico para o pH 8 com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A mistura foi extraída duas vezes com EtOAc e secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (105 mg) que foi empregado sem qualquer outra purificação. MS(ESI$^+$):

m/z 424,27 $(M + H)^+$.



F) 4-(2-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil) acetil) ureído)fenóxi) piridin-3-il)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila.

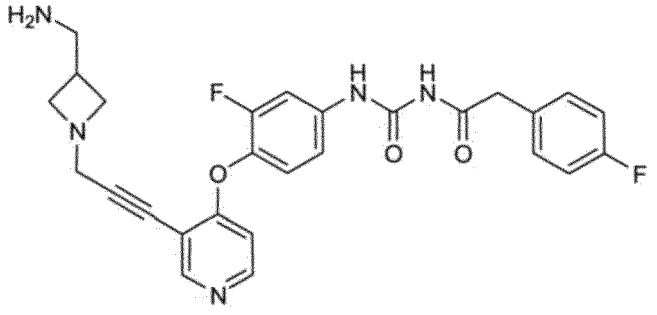
Uma solução de 4-(2-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)etinil) cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila (50 mg, 0,12 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2 mL) foi tratada com uma solução de 0,3 M de isocianato 2-(4-fluorofenil) acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,8 mL, 0,24 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os solventes foram evaporados sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 10-60% EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (50 mg, 69%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 1,8, 13,1 Hz), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,16 (dd, 3H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,13 - 6,08 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,54 - 1,28 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ESI MS): *m/z* 603,24 $(M + H)^+$.

G) 1-(4-(3-(2-(4-Aminocicloex-1-enil)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

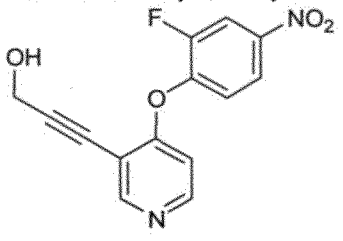
Uma solução de 4-(2-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil) acetil) ureído)fenóxi)piridin-3-il)etinil)cicloex-3-enilcarbamato de *terc*-butila (40 mg, 0,066 mol) em 1,4-dioxano anidro (2 mL) foi resfriada a -10°C e tratada com 4 M HCl/1,4-dioxano (4 mL). A mistura foi agitada a -5°C durante 2,5 horas em seguida em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo sem qualquer aquecimento para fornecer o composto do título (32 mg, 84%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 5,6 Hz), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,17 (s, 1H), 3,74

(s, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H); MS(ESI$^+$): *m/z* 503,12 $(M + H)^+$.

Exemplo 36

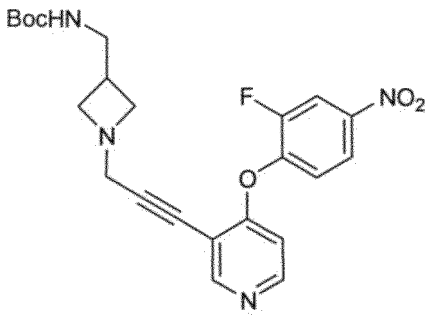


1-(4-(3-(3-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.



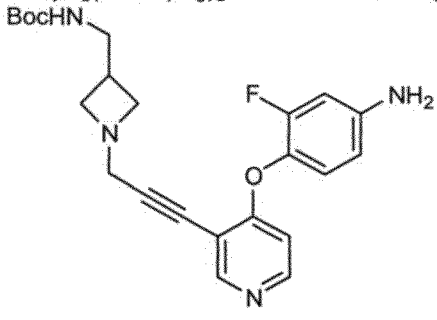
A) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol.

Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 300 mg, 0,83 mmol), álcool propargílico (Aldrich, 145 μL, 2,50 mmol), Et_3N (2 mL) e THF anidro (2 mL) foi desgaseificado por vácuo/purga de argônio e tratada com $Pd(Ph_3P)_4$ (31 mg, 0,027 mmol) e CuI (10 mg, 0,054 mmol). A mistura foi aquecida até o refluxo sob atmosfera de argônio durante 10 minutos, resfriada em temperatura ambiente e diluída com EtOAc (25 mL) e H_2O (20 mL). A fase EtOAc foi lavada com água e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel empregando-se 0-3% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o produto desejado (185 mg, 77%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,57 (t, 1H, *J* =8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 5,40 (t, 1H, *J* = 6,1), 4,28 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 289,13 $(M + H)^+$.



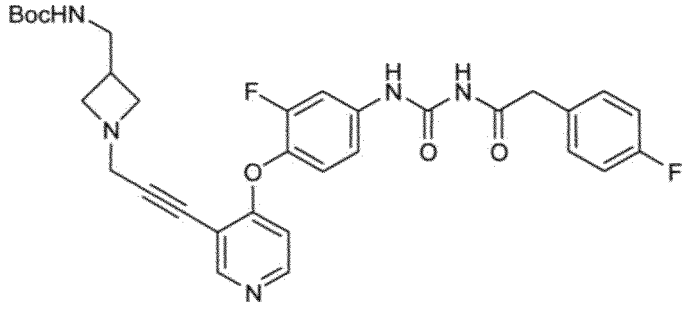
B) (1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol (43 mg, 0,15 mmol) e DIPEA (45 μL, 0,26 mmol) em THF anidro (1,5 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com cloreto de metanossulfonila (15 mg, 0,11 mmol) em porções. Após agitar a 0°C durante 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com DMF (1,0 mL), DIPEA (45 μL, 0,26 mmol) e éster de *terc*-butila de ácido azetidin-3-ilmetilcarbâmico (Beta Pharma Inc., 145 mg, 0,78 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase EtOAc separada, lavada com salmoura secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 1-5% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (33 mg, 48%) como um óleo incolor. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,41 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,53 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,86 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,39 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 401,20 (100), $[(M-C_4H_9)]^+$; *m/z* 457,20 (25), $(M + H)^+$.



C) (1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil) azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado pela redução de (1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila (30 mg, 0,66 mmol) da mesma maneira como na Etapa E de Exemplo 35 empregando-se pó de Fe (50 mg, 0,091 mmol) e NH_4Cl (96 mg, 1,82 mmoles). O produto foi empregado em reações subseqüentes sem qualquer purificação. MS(ESI$^+$): *m/z* 371,24 (100), $[(M-C_4H_9)]^+$; *m/z* 427,27 (25), $(M + H)^+$.



D) (1-(3-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi) piridin-3-il)prop-2-inil)azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de (1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila (25 mg, 0,059 mmol) e uma solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,37 mL, 0,11 mmol) da mesma maneira como a Etapa D de Exemplo 33 para fornecer o composto do título como um sólido branco (20 mg, 57%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,9 Hz), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 3,73 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,07- 3,04 (m, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 606,26 $(M + H)^+$.

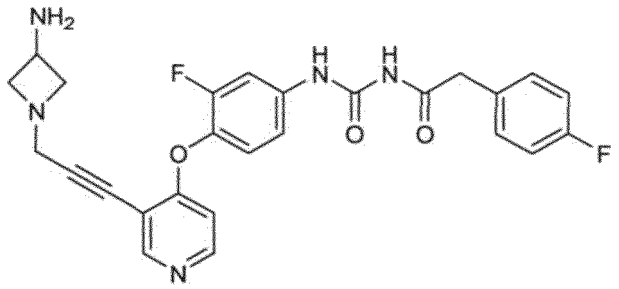
E) 1-(4-(3-(3-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

(1-(3-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butila (20 mg, 0,033 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e tratado com TFA (0,5 mL) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o sal de

TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH absoluto e tratado com 1,0 M de HCl / éter agitado durante 5 minutos e concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (9 mg, 45%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,61 - 8,52 (m, 1H), 8,36 - 8,25 (s, 2H), 7,82 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,48 (s, 2H), 4,27 - 3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 506,18 (M + H)$^+$.

Os exemplos **37-40** foram preparados de uma maneira similar ao qual foi descrita no Exemplo 36,

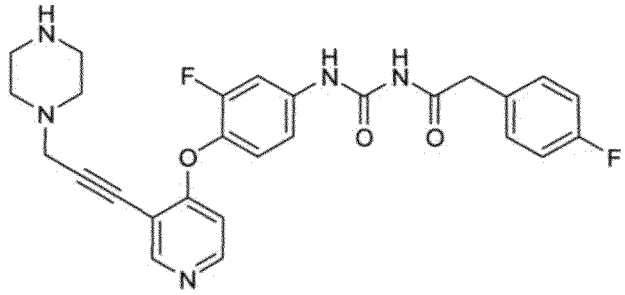
Exemplo 37



1-(4-(3-(3-(3-Aminoazetidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

MS(ESI$^+$): *m/z* 492,17 (M + H)$^+$

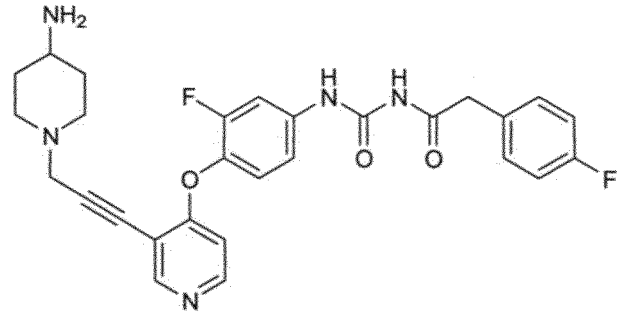
Exemplo 38



1-(3-flúor-4-(3-(3-(piperazin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H); MS(ESI$^+$): *m/z* 506,23 (M + H)$^+$.

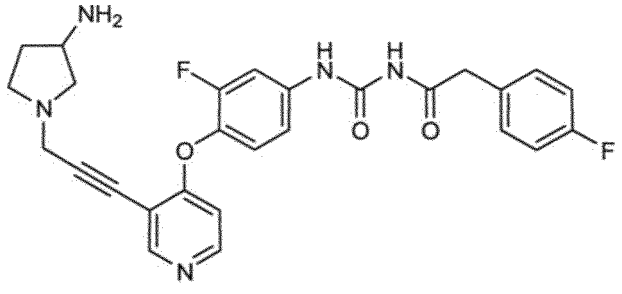
Exemplo 39



1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 8,31 (s, 2H), 7,80 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,7 Hz), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 2H), 1,99 -1,88 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 506,23 (M + H)$^+$.

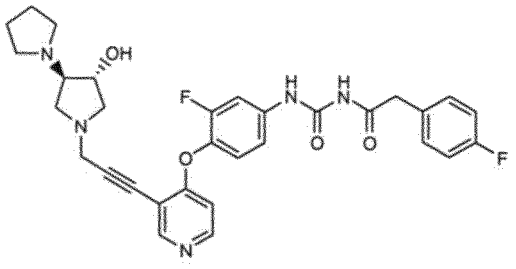
Exemplo 40



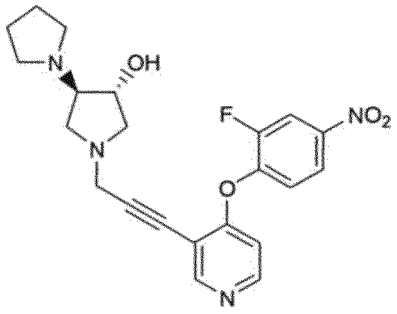
(±)-1-(4-(3-(3-(3-Aminopirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 7,43 (s, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,06 - 3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 3H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 1H); MS(ESI$^+$): *m/z* 506,22 (M + H)$^+$.

Exemplo 41



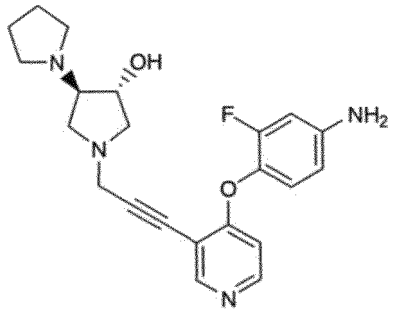
1-(3-flúor-4-(3-(3-((3R,4R)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.



A) (3*R*,4*R*)-1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol.

Uma solução de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol (Composto A de Exemplo 36, 43 mg, 0,15 mmol) e DIPEA (45 μL, 0,26 mmol) em THF anidro (1,5 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com cloreto de metanossulfonila (15 mg, 0,11 mmol) em porções. Após agitar a 0°C durante 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com DMF (1,0 mL), DIPEA (45 μL, 0,26 mmol) e (3*R*,4*R*)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (Lexicon Pharmaceutical Corp., 94 mg, 0,6 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase EtOAc separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0-1, 5% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (38 mg, 59%) como um óleo marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,99-4,81 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 0,5H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 0,5H), 3,16-3,15 (m,

1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,60-2,32 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 4H); MS(ESI$^+$): *m/z* 427,24 $(M + H)^+$.



B) (3*R*,4*R*)-1-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

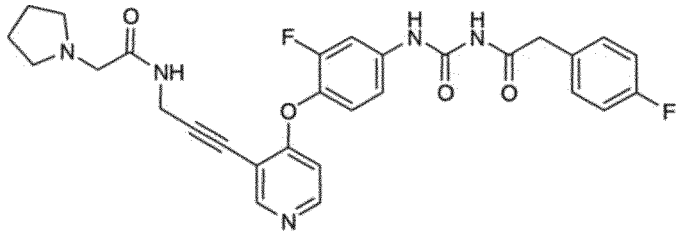
A mistura de (3*R*,4*R*)-1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il) prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (35 mg, 0,082 mmol), DMF (1 mL), EtOH (1 mL) e H_2O (1 mL) foi tratada com pó de Fe (67 mg, 1,2 mmol, 2,4 mmoles) e aquecida a 100°C durante 45 minutos. A mistura foi filtrada através de Celite®, tornada básica com $NaHCO_3$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer a anilina brutoa (16 mg, 50%) que foi empregada diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. MS(ESI$^+$): *m/z* 397,28 $(M + H)^+$.

C) 1-(3-flúor-4-(3-(3-((3*R*,4*R*)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-il) pirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.

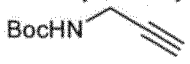
O composto do título foi preparado de (3*R*,4*R*)-1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (16 mg, 0,04 mmol) e uma solução de 0,3 M de isocianato 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,13 mL, 0,04 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa D de Exemplo 33, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A) e convertido no sal de cloridrato da mesma maneira como na Etapa E de Exemplo 36 para fornecer o composto do título (9 mg, 33%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz), 7,45 - 7,40 (m, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 9,2, 8,6 Hz), 6,80 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,64 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 4H), 2,70 -

3,55 (m, 2H), 3,55 - 2,98 (m, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 576,25 $(M + H)^+$.

Exemplo 42

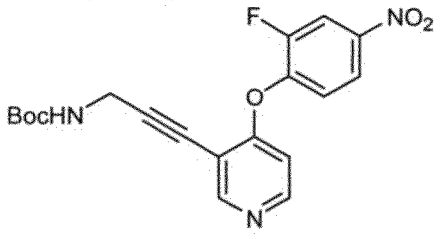


1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)prop-1-inil) piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) *N*-Boc-propargilamina.

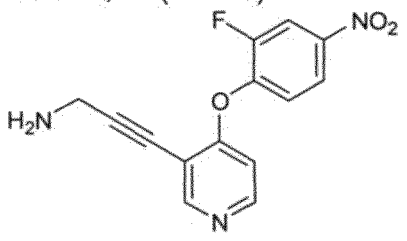
Di-*terc*-butil-dicarbonato (21, 8 mg, 100,0 mmoles) foi dissolvido em THF (25 mL) e a solução resfriada a 0°C e tratada em gotas com uma solução de propargilamina (Aldrich, 5,0 g, 90,0 mmoles) mantendo a temperatura abaixo de 15°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora em seguida concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em hexanos e filtrada através de uma coluna de sílica-gel empregando-se 0-100% de CH_2Cl_2 / hexanos para eluir o produto. O eluente contendo o produto foi concentrado em vácuo para fornecer um óleo incolor que foi dissolvido em hexanos (150 mL) e resfriado a 0°C para fornecer cristais brancos. Os cristais foram coletados por filtração e secados sob vácuo para fornecer o composto do título (10,5 g, 75%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,75 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).



B) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila.

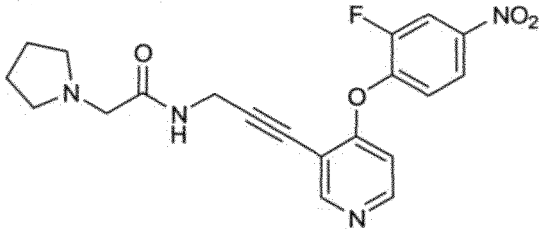
O composto do título foi preparado de *N*-Boc-propargilamina (98 mg, 0,63 mmol) e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 150 mg, 0,42 mmol) por meio de reação de acoplamento bruto-

zado Sonagashira empregando-se $Pd(Ph_3P)_4$ (9 mg, 0,008 mmol) e CuI (1,5 mg, 0,008 mmol) em 1:1 Et_3N / THF (3 mL) de acordo com a etapa C de Exemplo 35, o composto do título (124 mg, 76%) foi obtido como um óleo vermelho. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,40 (dd, 1H, *J* = 2,5, 10,7 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 8,1, 8,6 Hz), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,95 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 1,35 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 388,21 $(M + H)^+$.



C) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina.

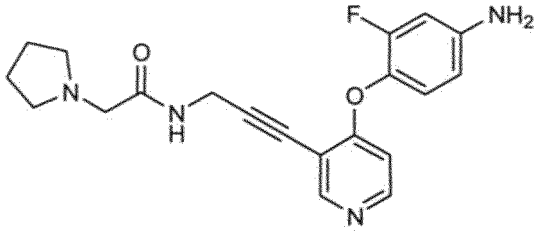
Uma solução de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila (300 mg, 0,78 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com TFA (2 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi separada e lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (180 mg, 80%) como um óleo vermelho. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,49 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 288,17 $(M + H)^+$.



D) *N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

Uma solução de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (80 mg, 0,26 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2,5 mL) foi resfriado a 0°C e tratada com cloreto de cloroacetila (40 mg, 0,37 mmol) a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob vá-

cuo para remover o solvente e o excesso de reagente e o resíduo redissolvido em CH_3CN (1,5 mL), tratada com pirrolidona (55 mg, 0,78 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase orgânica separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada para fornecer produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (40 mg, 39%) como um óleo marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 2,8, 10,4 Hz), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,3, 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 5,5 Hz) 4,10 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,01 (s, 2H), 2,47 - 2,43 (m, 4H), 1,67 - 1,63 (m, 4H); MS(ESI$^+$): *m/z* 399,27 $(M + H)^+$.



E) *N*-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida.

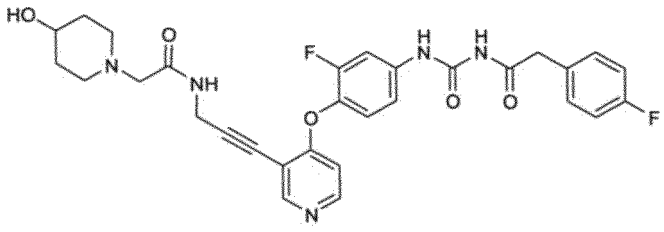
O composto do título foi preparado pela redução de *N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (35 mg, 0,088 mmol) de maneira similar da Etapa E de Exemplo 35 empregando-se pó de Fe (67 mg, 1,21 mmol) e NH_4Cl (128 mg, 2,42 mmoles). O produto foi empregado em reações subseqüentes sem qualquer purificação. Óleo amarelo (30 mg, 93%). MS(ESI$^+$): *m/z* 319,24 $(M + H)^+$.

F) 1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)prop-1-inil) piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

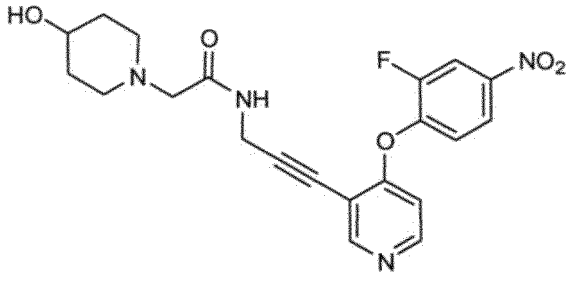
O composto do título foi preparado de *N*-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (32 mg, 0,088 mmol) e solução de 0,3 de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,40 ml, 0,12 mmol) empregando-se THF (0,5 ml) de uma maneira similar àquela de Etapa D de Exemplo 33. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna B). A fração contendo o produto foi

tratado com excesso de 1 M ácido clorídrico, concentrado em vácuo e liofilizado para fornecer o composto do título (30 mg, 63%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,17 - 9,14 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 2,5, 12,7 Hz), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,05 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H); MS(ESI$^+$): m/z 548,26 (M + H)$^+$.

Exemplo 43



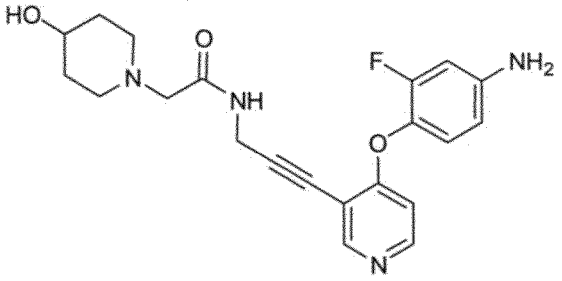
1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) *N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

O composto do título foi preparado de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (Composto A de Exemplo 36, 80 mg, 0,26 mmol), 4-hidroxipiperidina (79 mmoles, 0,78 mmol) e cloreto de cloroacetila (40 mg, 0,36 mmol) da mesma maneira como para a Etapa D de Exemplo 42. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 1-3% de MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer uma espuma branca (40 mg, 36%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 10,4, 2,7 Hz), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,43-3,36

(m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 429,18 $(M + H)^+$.



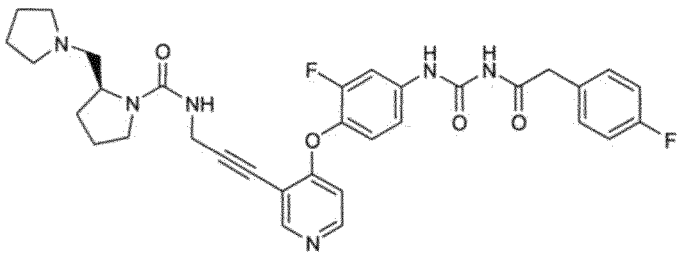
B) *N*-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

O composto do título foi preparado pela redução de *N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (33 mg, 0,077 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa E de Exemplo 35 empregando-se Fe (pó, 67 mg, 1,21 mmol), NH_4Cl (128 mg, 2,42 mmoles). O produto (30 mg, 100%) foi obtido como um óleo amarelo que foi empregado diretamente na etapa subseqüente. MS(ESI$^+$): *m/z* 399,27 $(M + H)^+$.

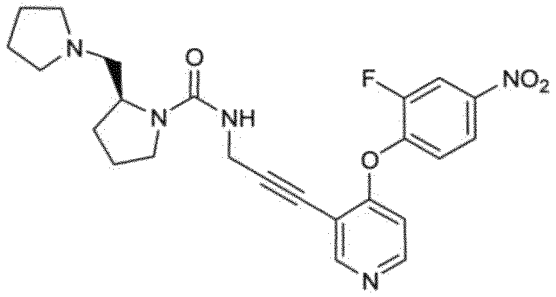
C) 1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido) prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de *N*-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi) piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (25 mg, 0,063 mmol) e solução de isocianato de 0,3 M de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,40 mL, 0,12 mmol) empregando-se THF (0,5 ml) de uma maneira similar àquela de Etapa D de Exemplo 33. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna B). A fração contendo o produto foi tratado com excesso de 1 N de ácido clorídrico, concentrado e liofilizado para fornecer o composto do título (10 mg, 30%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,83 - 9,72 (m, 1H), 9,25 - 9,20 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, *J* =6,1 Hz), 7,83 (dd, 1H, *J* = 2,0, 13,2 Hz), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,33 -4,31 (m, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 2H), 3,92 - 3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 528,25 $(M + H)^+$.

Exemplo 44



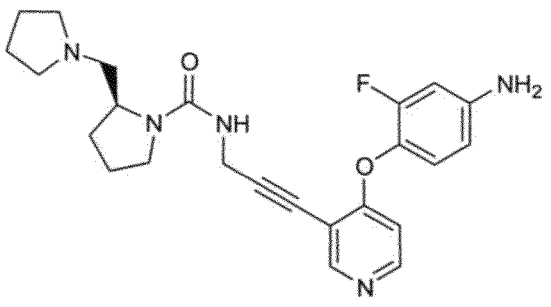
(*S*)-1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxamido)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) uréia, sal de dicloridrato.



A) (*S*)-*N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxiamida.

3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (Composto A de Exemplo 36, 55 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL), tratada com cloroformiato de 4-nitrofenila (0,38 mg, 0,19 mmol) e piridina (15 μL, 0,19 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura foi tratada com Et_3N (30 mL, 0,20 mmol) e (*S*)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidona (Aldrich, 32 mg, 0,21 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi em seguida diluída com CH_2Cl_2 (50 mL), lavada com 1 M NaOH e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 0-10% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (53 mg, 60%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 8,41 (dd, 1H, *J* = 2,8 Hz, 10,5 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 8,3, 8,8 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 2,43 - 2,41 (m, 2H), 3,36 - 2,34 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 468,27

$(M + H)^+$.



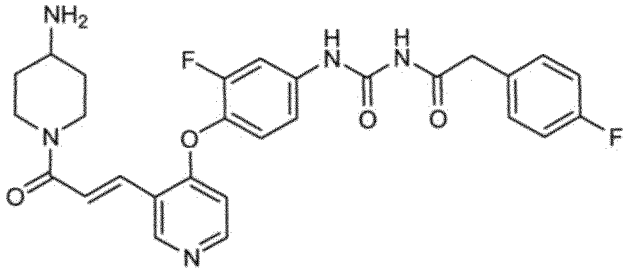
B) (*S*)-*N*-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxamida

O composto do título foi preparado pela redução de (*S*)-*N*-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa E de Exemplo 35 empregando-se Fe (pó, 67 mg, 1,21 mmol), NH_4Cl (128 mg, 2,42 mmoles). O produto (36 mg, 75%) foi obtido como um óleo amarelo que foi empregado diretamente na etapa subseqüente. MS(ESI$^+$): *m/z* 438,30 $(M + H)^+$.

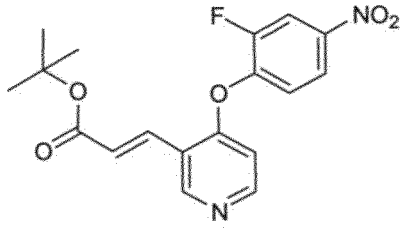
C) (S)-1-(3-flúor-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxamido)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) uréia, sal dedicloridrato.

O composto do título foi preparado de (*S*)-N-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina-1-carboxamida (36 mg, 0,057 mmol) e solução de isocianato 0,3 M de 2-(4-fluorofenil) acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,37 mL, 0,11 mmol) da mesma maneira como na Etapa D de Exemplo 33. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna B) e convertido para seu cloridrato de acordo com a Etapa C de Exemplo 43 para fornecer o composto do título (10 mg, 25%) com um óleo de cor âmbar. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, *J* =5,6 Hz), 7,80 (dd, 1H, *J* = 2,6, 12,7 Hz), 7,42 (dm, 1H, *J* = 10,6 Hz), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,69 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 3,17- 2,93 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 5H), 1,71 - 1,61 (m, 1H); MS(ESI$^+$): *m/z* 617,20 $(M + H)^+$.

Exemplo 45

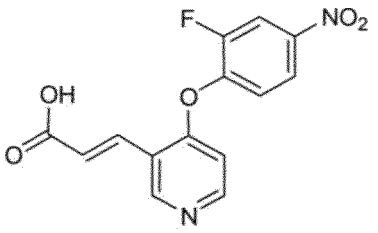


(*E*)-1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido ditrifluoroacético.



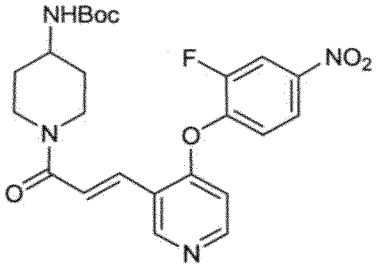
A) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acrilato (*E*)-*terc*-Butila.

Uma mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 150 mg, 0,42 mmol), *terc*-butilacrilato (Aldrich, 107 mg, 0,84 mmol), tri-*n*-butilamina (0,21 mL, 0,92 mmol) e DMF (2 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e em seguida tratada com $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,078 mmol). A mistura foi aquecida a 100-130°C sob argônio durante 45 minutos, em seguida a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. As fases foram separadas e os extratos de EtOAcs foram lavados com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, secados ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0-20% EtOAc / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (118 mg, 78%) como um óleo amarelo pálido que solidificou-se em temperatura ambiente. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 8,21 (dm, 1H, J = 9,2 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,1, 8,6 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 1,47 (s, 9H); MS(ESI^+): *m/z* 361, 15 $(M + H)^+$.



B) Ácido (*E*)-3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acrílico.

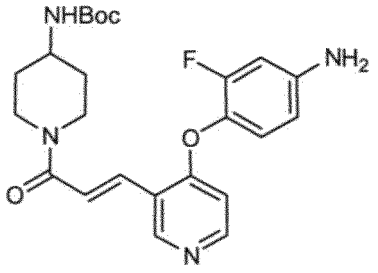
3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acrilato (*E*)-*terc*-butila (115 mg, 0,32 mmol) foi tratado com 1:1 TFA / CH_2Cl_2 (6 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com MeOH (5 mL) e 2 M HCl / Et_2O (15 mL) e concentrada sob vácuo. Um segundo tratamento com MeOH (5 mL) e 2 M de HCl / Et_2O (15 mL) e a reconcentração fornece o composto do título (120 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 8,50 (dd, 1H, *J* = 2,6, 10,1 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 8,1, 8,6 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 305,11 $(M + H)^+$.



C) 1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acriloil) piperidin-4-ilcarbamato de (*E*)-*terc*-Butila

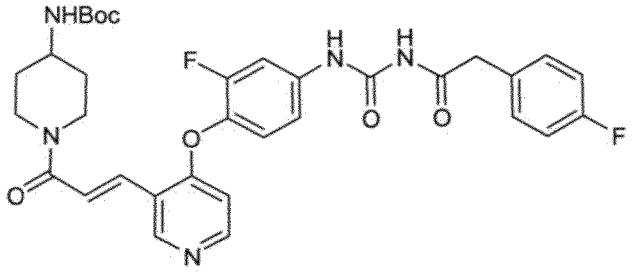
Uma solução de ácido (*E*)-3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acrílico (143 mg, 0,42 mmol), 4-*N*-Boc-aminopiperidina (Aldrich, 84 mg, 0,42 mmol) em DMF (1,5 mL) foi tratada com DIPEA (160 μL, 0,92 mmol), e TBTU (160 mg, 0,50 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo primeiro com 30-100% EtOAc / hexanos em seguida 5% MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (110 mg, 54%) como um sólido marrom claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, *J* = 5,6

Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 2,5, 10,5 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J* = 8,6, 8,6 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,81 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 431,04 (100) [(M-C_4H_9) $^+$H]$^+$; *m/z* 487,10 (90) (M + H)$^+$.



D) 1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)acriloil)piperidin-4-ilcarbamato (*E*)-*terc*-butila.

O composto do título foi preparado pela redução de 1-(3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)acriloil)piperidin-4-ilcarbamato de (*E*)-*terc*-butila (100 mg, 0,21 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa E de Exemplo 35 empregando-se pó de Fe (55 mg, 2,7 mmoles), NH_4Cl (280 mg, 5,3 mmoles). O produto (90 mg, 95%) foi obtido como um sólido marrom claro que foi empregado diretamente na etapa subseqüente. MS(ESI$^+$): *m/z* 457,18 (M + H)$^+$.



E) 1-(3-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil) ureído)fenóxi) piridin-3-il)acriloil)piperidin-4-ilcarbamato (*E*)-*terc*-butila.

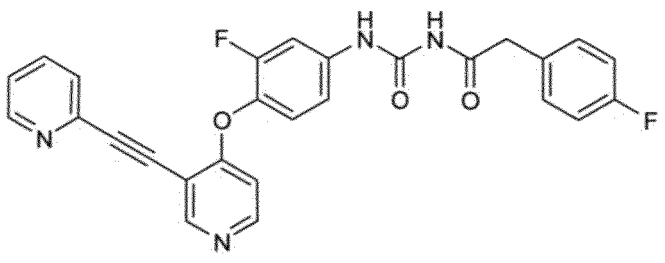
O composto do título foi preparado de 1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)acriloil)piperidin-4-ilcarbamato de (*E*)-*terc*-butila (42 mg, 0,092 mmol) e solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,50 mL, 0,15 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa D de Exemplo 33, o produto bruto foi absorvido em sílica-gel e purificado por cromatografia instantânea eluindo com 0-5% de Me-

OH / EtOAc para fornecer O produto (20 mg, 33%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,31 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 4,19 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 636,23 (M + H)$^+$.

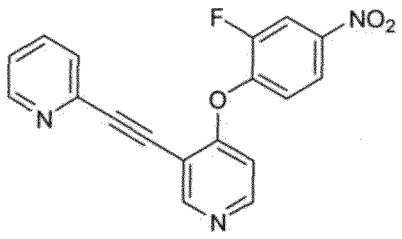
F) (*E*)-1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil) piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido ditrifluoroacético.

1-(3-(4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)acriloil)piperidin-4-ilcarbamato de (*E*)-*terc*-butila (15 mg, 0,024 mmol) foi dissolvido em MeOH anidro (0,5 mL), tratado com 4 M de HCl / 1,4-dioxano (1,5 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A). A fração contendo o produto foi tratada com excesso de 1 M de ácido clorídrico, concentrada e liofilizado para fornecer o composto do título (8 mg, 44%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,86 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 5H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 5,61 - 5,33 (m, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39 - 3,07 (m, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 1,91 - 1,51 (m, 2H), 1,50 - 1,15 (m, 1H); MS(ESI$^+$): *m/z* 536,16 (M + H)$^+$.

Exemplo 46

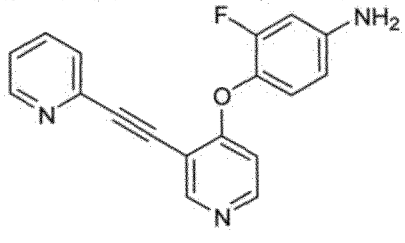


1-(3-flúor-4-(3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 2-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)piridina.

Uma mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 50 mg, 0,14 mmol) e 2-etinilpiridina (Aldrich, 57 mg, 0,54 mmol), THF (1 mL) e Et_3N (1 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e tratada sucessivamente com CuI (3 mg, 0,016 mmol) e $(Ph_3P)_4Pd$ (10 mg, 0,009 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C durante 45 minutos, resfriada, dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio saturado e a fase EtOAc secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 0-1,5% de MeOH / CH_2Cl_2 fornece o composto do título (42 mg, 89%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,45 (dd, 1H, *J* = 2,6, 10,7 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 8,7, 8,7 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,45 -7,42 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 336,20 $(M + H)^+$.



B) 3-flúor-4-(3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)benzenamina

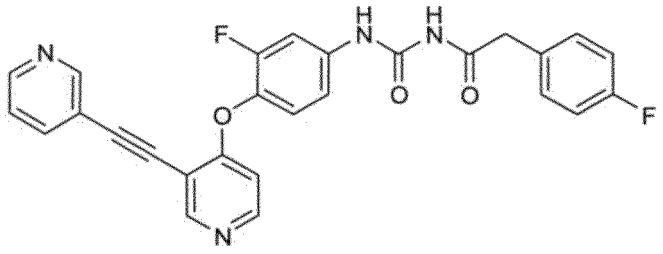
O composto do título foi preparado de 2-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-3-il)etinil)piridina (30 mg, 0,090 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa E de Exemplo 35 para fornecer o composto do título (20 mg) como um sólido marrom. MS(ESI$^+$): *m/z* 306,20 $(M + H)^+$.

C) 1-(3-flúor-4-(3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

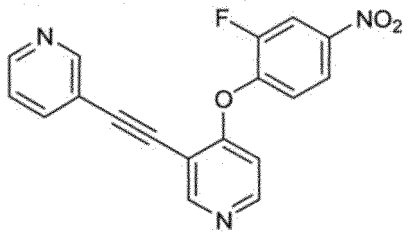
O composto do título foi preparado de 3-flúor-4-(3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)benzenamina (19 mg, 0,062 mmol) e solução de 0,3 M

de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,50 mL, 0,15 mmol) de uma maneira similar àquela de Etapa D de Exemplo 33, a purificação de uma mistura de reação por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0 - 100% de EtOAc / CH_2Cl_2 fornece um sólido branco que foi convertido em cloridrato de uma maneira similar à Etapa D de Exemplo 33 para fornecer o composto do título (19 mg, 60%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,47 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H, *J* = 1,5, 12,7 Hz), 7,67 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 485,17 $(M + H)^+$.

Exemplo 47



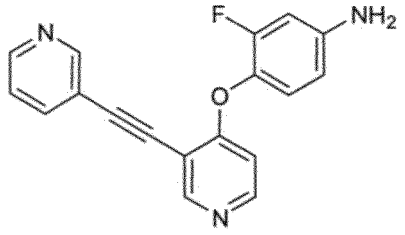
1-(3-flúor-4-(3-(2-(piridin-3-il)etinil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 3-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)piridina.

A mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 50 mg, 0,14 mmol) e 3-etinilpiridina (57 mg, 0,54 mmol), THF (1 mL) e Et_3N (1 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e tratada sucessivamente com CuI (3 mg, 0,016 mmol), e $(Ph_3P)_4Pd$ (10 mg, 0,009 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C durante 45 minutos, resfriada, dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio saturado e a fase EtOAc seca da ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0-1, 5% MeOH / CH_2Cl_2 fornece o composto do título (33 mg, 77%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-

d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 2H), 8,45 (dd, 1H, *J* = 2,6, 10,7 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, *J* = 8,7, 8,7 Hz), 7,46 (dd, 1H, *J* = 4,6 , 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 336,19 $(M + H)^+$.



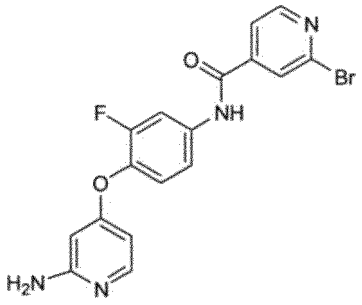
B) 3-flúor-4-(3-(2-(piridin-3-il)etinil)piridin-4-ilóxi)benzenamina.

O composto do título foi preparado de 3-(2-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-3-il)etinil)piridina (30 mg, 0,090 mmol) de uma maneira similar à Etapa E de Exemplo 35 para fornecer o composto do título como um sólido marrom (25 mg, 93%). MS(ESI$^+$): *m/z* 306,20 $(M + H)^+$.

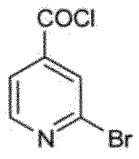
C) 1-(3-flúor-4-(3-(2-(piridin-3-il)etinil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de 3-flúor-4-(3-(2-(piridin-3-il)etinil)piridin-4-ilóxi)benzenamina (22 mg, 0,072 mmol) e solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,50 mL, 0,15 mmol) de uma maneira similar à Etapa D de Exemplo 33, a purificação de uma mistura de reação por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 0-100% EtOAc / CH_2Cl_2 fornece um sólido branco que foi convertido em cloridrato de uma maneira similar à Etapa D de Exemplo 33 para fornecer o composto do título (15 mg, 38%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 8,60 (dd, 1H, *J* = 5,6, 1,1 Hz), 8,45 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,9 Hz), 6,78 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): 485,13 *m/z*.

Exemplo 48



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-bromoisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético.**



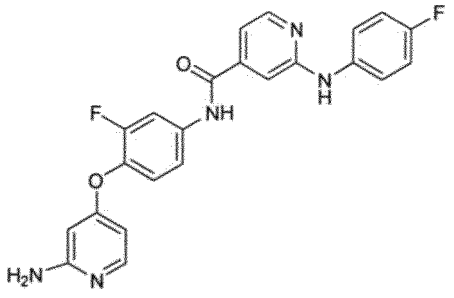
A) Cloreto de 2-Bromo-isonicotinicacila.

Uma solução de ácido 2-bromo-isonicotínico (Lancaster, 70 mg, 0,34 mmol) em cloreto de tionila (1,2 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada e o produto bruto de cloreto de 2-bromoisonicotinoíla foi empregado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

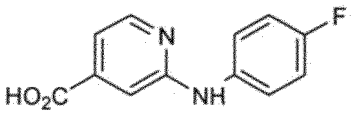
***B)* *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-bromoisonicotinamida.**

Ao resíduo acima foi adicionado uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 70 mg, 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) em temperatura ambiente, e a reação foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto do título (75 mg, 45%) como um sólido amarelo (sal de TFA). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,17 (s, 1 H), 7,89-8,04 (m, 4H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 403, 405 $(M + H)^+$.

Exemplo 49

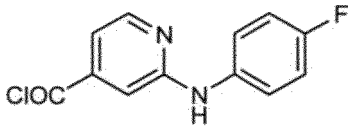


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilamino) isonicotinamida, sal de ácido bis-trifluoroacético.**



A) Ácido 2-(4-Fluorofenilamino)isonicotínico.

A uma mistura de ácido 2-flúor-isonicotínico (Aldrich, 423 mg, 3,0 mmoles) e 4-fluoroanilina (555 mg, 5,0 mmoles) em DMF (18 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (500 mg de 60% em óleo), e a mistura foi aquecida a 85°C durante 75 minutos. O ácido acético (0,7 mL) foi adicionado a uma mistura de reação e foi concentrado em vácuo. Aos resíduos foram adicionados EtOAc (100 mL) e água (20 mL), agitados durante 20 minutos e o sólido foi filtrado, lavado com EtOAc e secado para obter o produto desejado (600 mg, 50%) como um sólido castanho. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,69 (dd, 2H, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,05 (dd, 2H, J = 8,2, 6,0 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 233,3 $(M + H)^+$.



B) Cloreto 2-(4-Fluorofenilamino)isonicotinicacila.

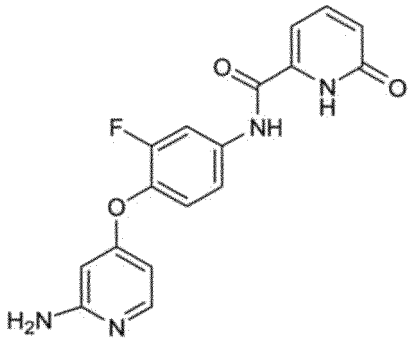
A mistura de ácido 2-(4-fluorofenilamino)isonicotínico (464 mg, 2,0 mmoles) e cloreto de tionila (10 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo durante 2 horas. A reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi empregado diretamente na etapa seguinte.

C) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilamino)isonicotinamida

Uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Com-

posto B de Exemplo 24, 450 mg, 2,1 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de acilcloreto obtido acima em 1,2-dicloroetano (10 mL) em temperatura de banho gelado com agitação. A mistura de reação foi deixada descansar temperatura ambiente durante a noite. a uma mistura de reação foram adicionados EtOAc (150 mL) e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada(50 mL). A camada de EtOAc foi separada, secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto do título (69 mg, 6,3%) como um sólido amarelo (sal de bis-TFA). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,92 -7,07 (m, 11H), 6,68 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 217,9 $(M + H)^+$.

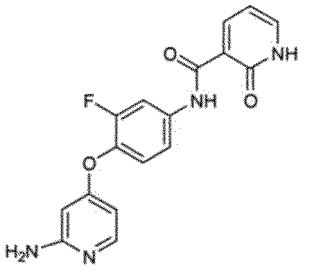
Exemplo 50



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-diidropiridina-2-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**

A uma solução de ácido 6-hidroxipicolínico (Aldrich, 28 mg, 0,20 mmol) e HOBt (28 mg, 0,21 mmol) em DMF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (50 mg, 0,26 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 42 mg, 0,19 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornecendo o produto desejado (24 mg, 25%) como um sólido marrom claro (sal de TFA). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,03 (dd, 1H, J = 12,6, 2,2 Hz), 7,79 - 7,36 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 7,2, 4,4 Hz), 6,22 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 341, 3 $(M + H)^+$.

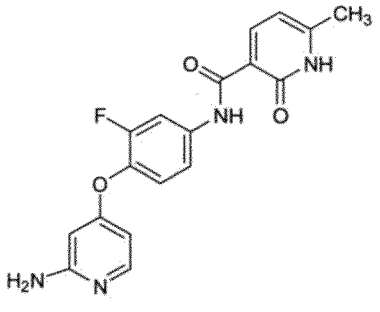
Exemplo 51



***N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**

A uma solução de ácido 2-hidroxinicotínico (Aldrich, 42 mg, 0,30 mmol) e HOBt (18 mg) em DMF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (80 mg, 0,42 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi) piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 65 mg, 0,30 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 20 horas em temperatura ambiente. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornecendo o produto desejado (70 mg, 49%) como um sólido de cor bege (sal de TFA). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,59 (dd, 1H, *J* = 7,1, 2,2 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,2 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,2 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,32 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,67 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 341, 2 $(M + H)^+$.

Exemplo 52

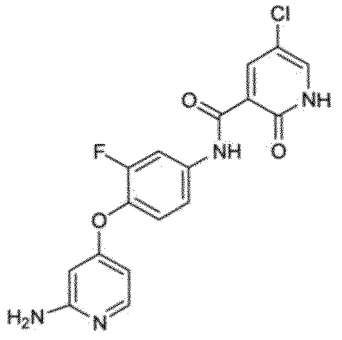


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluroacético.**

A uma solução de ácido 2-hidróxi-6-metilnicotínico (Lancaster, 72 mg, 0,47 mmol) e HOBt (50 mg) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante

72 horas. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o produto desejado (125 mg, 55%) como um sólido de cor bege (sal de TFA). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,46 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 12,7, 2,8 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,1Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,2 Hz), 7,33 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,67 (dd, 1H, *J* = 7,7, 2,7 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 2,40 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 355,2 $(M + H)^+$.

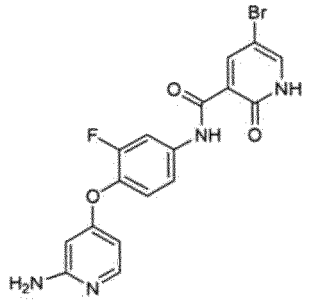
Exemplo 53



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-5-cloro-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluroacético.**

A uma solução de ácido 2-hidróxi-5-cloronicotínico (Avocado, 87 mg, 0,50 mmol) e HOBt (40 mg) em DMF (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 72 horas. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o produto desejado (115 mg, 45%) como um sólido de cor bege (Sal de TFA). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,50 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,1 Hz), 7,84 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,34 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,67 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2,2 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 375,1, 377,1 $(M + H)^+$.

Exemplo 54

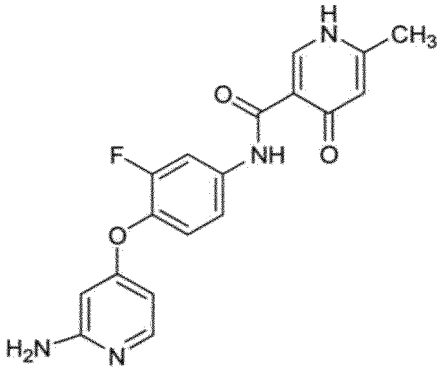


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-5-bromo-2-oxo-**

1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de ácido 2-hidróxi-5-bromo-nicotínico (147 mg, 0,67 mmol, *Syn. Comm.*, 1989, *19*, 553-559) e HOBt (30 mg) em DMF (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (160 mg, 0,83 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 147 mg, 0,67 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o composto do título (120 mg, 33%) como um sólido de cor bege (Sal de TFA). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,12-7,46 (m, 5H), 6,68 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 419 / 421 $(M + H)^+$.

Exemplo 55

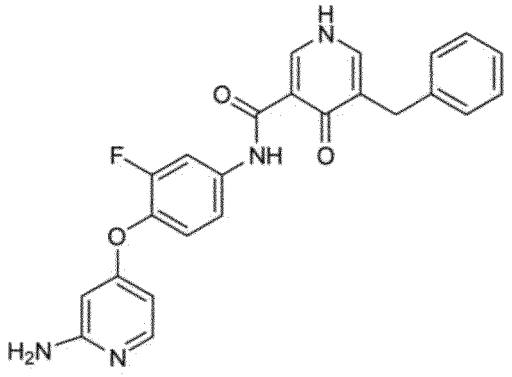


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-1,4-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**

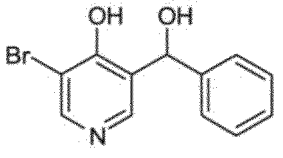
A uma solução de ácido 4-hidróxi-6-metil-nicotínico (Wako, 77 mg, 0,50 mmol) e HOBt (50 mg) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida aquecida a 75 °C durante 1,5 hora. Após resfriamento a mistura de reação para purificação em temperatura ambiente por HPLC preparativa fornece o composto do título (70 mg, 29%) como um sólido branco (Sal de TFA). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,22 (br s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,82 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H, J = 7,7, 2,7 Hz), 6,39 (s, 1H),

6,14 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 355,3 $(M + H)^+$.

Exemplo 56

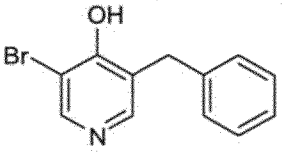


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-5-benzil-4-oxo-1,4-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**



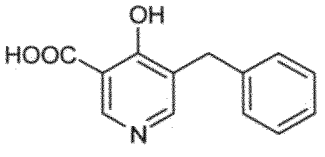
A) 3-Bromo-5-(hidróxi(fenil)metil)piridin-4-ol

A uma mistura heterogênea de 3,5-dibromo-4-hidroxipiridina (2,53 g, 10 mmoles, preparada seguindo o procedimento em *Synthesis*, **2001**, *14*, 2175-2179) em THF anidro (20 mL) a -78°C sob Ar-atm. foi adicionada solução de brometo de fenilmagnésio (11 mL de 1 M de solução em THF, 11 mmoles). Após agitar durante 15 minutos, foi adicionada a solução de *n*-BuLi (5,5 mL de 2 M de solução em cicloexano), e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos a -78 °C sob Ar-atm. A esta mistura de benzaldeído (2,15 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas -78°C sob Ar-atm. A mistura de reação foi extingüida por adição de HOAc (3 mL) e TFA (3 mL), concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel eluindo com hexano/EtOAc/MeOH // 750:250:50 seguido por hexano/EtOAc/MeOH/Et_3N // 460:460:50:10 para fornecer o produto desejado (2,85 g, 91%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 5H), 5,94 (s, 1H); MS(ESI$^+$) m/z 280, 282 $(M + H)^+$.



B) 3-Benzil-5-bromopiridin-4-ol.

Uma mistura de 3-bromo-5-(hidróxi(fenil)metil)piridin-4-ol (2,55g, 91 mmoles), TFA (16 mL) e Et_3SiH em CH_2Cl_2 (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel eluindo com hexano/EtOAc/MeOH // 600:300:50 seguido por hexano/EtOAc/MeOH // 400:400:50:10 para fornecer um produto impuro que foi triturado com uma pequena quantidade de MeOH e Et_2O para obter o produto desejado (255 mg, 10%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,75 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 2,49 (s, 2H).



C) Ácido 5-Benzil-4-hidroxinicotínico.

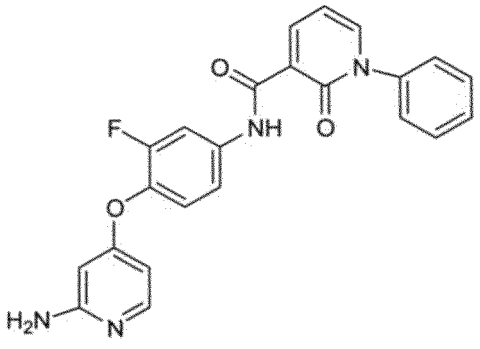
A uma solução de 3-benzil-5-bromopiridin-4-ol (220 mg, 0,83 mmol) em THF anidro (8 mL) a -78°C sob Ar-atm foi adicionado solução de MeLi (0,61 mL de 1,5 M de solução em THF, 0,92 mmol). Após agitar durante 5 minutos, a solução de *n*-BuLi (0,5 mL de 2 M de solução em cicloexano, 1,0 mmol) foi adicionado e mistura foi agitada durante 15 minutos a -78°C sob Ar-atm. Dióxido de carbono foi borbulhado através de uma mistura de reação durante 20 minutos a -78 °C. A mistura de reação foi então saciada por adição HOAc (2 mL), concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o produto desejado (100 mg, 35%) como um sólido branco (Sal de TFA). ^{1}H RMN (DMF-d_7) δ 12,99 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 3,90 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 230,1 $(M + H)^+$.

D) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-5-benzil-4-oxo-1,4-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

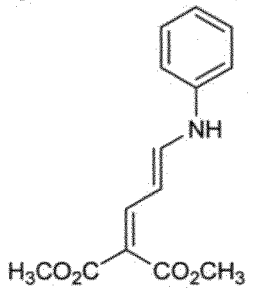
A uma solução de ácido 4-hidróxi-5-benzilnicotínico (35 mg, 0,15 mmol) e HOBt (30 mg) em DMF (2,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (80 mg, 0,42 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofe-

nóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 35 mg, 0,16 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 40 horas em temperatura ambiente. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o produto desejado (35 mg, 43%) como um sal sólido de TFA branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8 13,25 (br s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 13,2, 2,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,52-7,19 (m, 7H), 6,72 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,51 (br s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 431, 2 $(M + H)^+$.

Exemplo 57

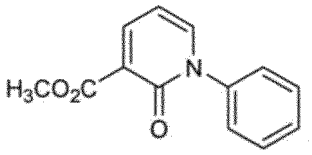


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético**



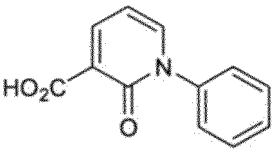
A) 2-(3-(fenilamino)alilideno)malonato de (*E*)-Dimetila

A uma solução de éster de dimetila de ácido 2-(3-metoxialilideno)malônico (Acros Organics, 200 mg, 1,0 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionada anilina (300 mg, 3,2 mmoles) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 8,5 horas. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa forneceu o produto desejado (150 mg, 57%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,16 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 12,7 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,35 (t, 1H, J = 12,1 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).



B) 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila.

A uma solução do aduzido de anilina obtido acima (130 mg, 0,50 mmol) em metanol (8 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (50 mg do NaH a 60% em óleo, 1,2 mmol) e a mistura foi agitada. O ácido acético (0,3 mL) foi adicionado a uma mistura, concentrada a um volume de ~ 4 mL, e a purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o produto desejado (105 mg, 92%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,30 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* = 6,6, 1,7 Hz), 7,57-7,38 (m, 5H), 6,53 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 3,84 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 230,3 $(M + H)^+$.



C) Ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxílico.

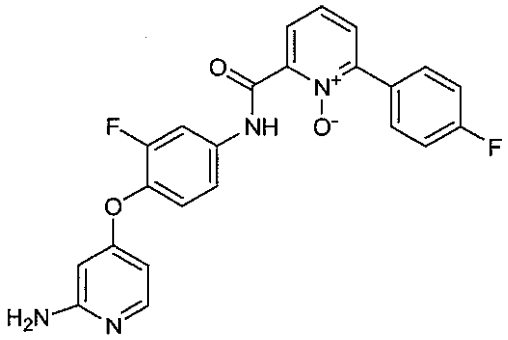
A mistura de 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila (70 mg, 0,31 mmol) e LiOH (40 mg) em metanol (6 mL) e água (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. a uma mistura de reação foram adicionados EtOAc (50 mL) e 1 N de HCl aquosa (15 mL). A camada de EtOAc foi separada, secada sobre $MgSO_4$, e concentrada em vácuo para fornecer o produto (55 mg, 83%) como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (DMF-d_7) δ 11,77 (br s, 1H), 8,57 (dd, 1H, *J* = 7,4, 2,0 Hz), 8,26 (dd, 1H, *J* = 6,6, 1,6 Hz), 7,64-7,55 (m, 5H), 6,88 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 216,2 $(M + H)^+$.

D) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.

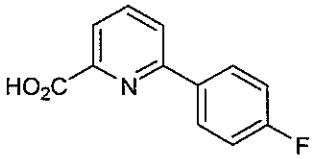
A uma solução de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (36 mg, 0,17 mmol) e HOBt (18 mg) em DMF (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (45 mg, 0,23 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 36 mg, 0,17 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente du-

rante a noite. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o composto do título (32 mg, 36%) como um sólido de cor bege (Sal de TFA). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,35 (br s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, J = 7,3, 2,1 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,55 (br s, 1H); MS(ESI$^+$) m/z 417,2 $(M + H)^+$.

Exemplo 58



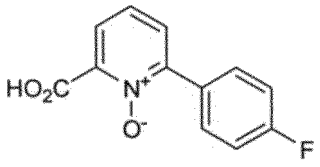
***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil) piridil-*N*-óxido-amida, sal de ácido trifluoroacético.**



A) Ácido 6-(4-Fluorofenil)picolínico.

Uma solução de ácido 2-bromo-picolínico (Aldrich, 2,02 g, 10 mmoles) em DME contendo 4 mL de Na_2CO_3 aquoso a 10% foi purgado com gás Ar. A esta mistura foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ seguido por 2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (Aldrich, 2,40 g, 11,5 mmoles) e EtOH (20 mL), e a mistura foi purgada com gás Ar. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2,5 horas em um tubo selado. Ácido 2-bromo-picolínico adicional (900 mg) e $Pd(PPh_3)_4$ foi adicionado, e depois purgado com gás Ar, foi aquecido a 100 °C durante 4,5 horas. Ácido trifluoroacético (20 mL) foi adicionado a uma reação e a mistura foi concentrada em vácuo. MeOH (150 mL) foi adicionado ao resíduo e o material insolúvel foi filtrado, e a solução filtrada foi concentrada em vácuo. A purificação do resíduo resultante por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel eluindo com EtOAc/MeOH // 900:100 seguido por EtOAc/MeOH/HOAc // 700:1500:50 fornece o produto

desejado (1,0 g, 40% baseado no material de partida de borinano) como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,94 - 7,87 (m, 3H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 234 (M + H)$^+$.



B) *N*-oxido de ácido 6-(4-Fluorofenil)picolínico.

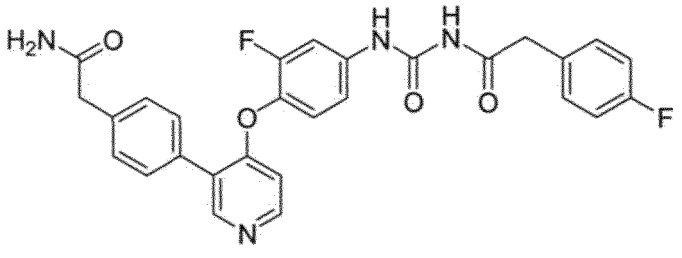
A mistura de derivado de ácido picolínico (1,0 g, 4,6 mmoles), Na_2HPO_4 (1,2 g) e *m*-CPBA (1,1 g, ~70% de Aldrich) em CH_2ClCH_2Cl (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Na_2HPO_4 adicional (0,8 g) e *m*-CPBA (1,0 g) foi adicionado a uma mistura de reação e foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. Outros Na_2HPO_4 (0,5 g) e *m*-CPBA (0,5 g) foram adicionados a uma mistura de reação e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. $CHCl_3$ (160 mL) e 2 N de solução HCl aquosa (50 mL) foram adicionados à mistura de reação e a camada orgânica foi separada, secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel eluindo com EtOAc/MeOH /HOAc // 700:240:60 para obter o produto desejado que foi contaminado com *m*-CPBA. O material impuro foi purificado por HPLC preparativa para obter o produto desejado (175 mg, 16%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMF-d_7) 8,45 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,13 - 8,00 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, J = 8,7 Hz).

C) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil) piridil-*N*-óxido-amida, sal de ácido trifluoroacético.

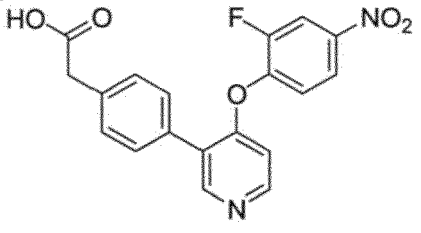
A uma solução de *N*-óxido de ácido 6-(4-fluorofenil)picolínico (23 mg, 0,1 mmol) e HOBt (10 mg) em DMF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado EDCI.HCl (30 mg, 0,16 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridina-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 22 mg, 0,1 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa fornece o composto do título (25 mg, 46%) como um sólido branco (Sal de TFA). ^{1}H RMN

(DMF-d_7) δ 14,00 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,2 Hz), 8,15 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,99-7,37 (m, 9H), 6,72 (dd, 1H, *J* = 7,0, 2,4 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 3,7 (br s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 417,2 (M + H)$^+$.

Exemplo 59

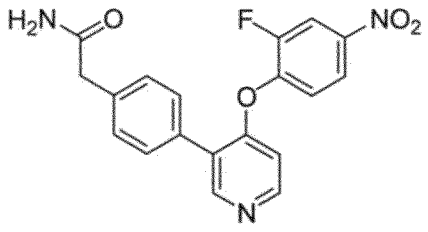


1-(4-(3-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) Ácido 2-(4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)fenil) acético.

Um frasco de base redonda de o eter impuro de coluna de borinano 25 mL foi carregado com 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33, 120 mg, 0,33 mmol), ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (Frontier Scientific, 131 mg, 0,50 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (Strem Chemicals, 38 mg, 0,033 mmol), e carbonato de sódio (245 mg, 2,3 mmoles). O flasco foi inundado com nitrogênio e em seguida carregado com dioxano e água (1 mL cada). Após agitar a 80°C durante 10 horas, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e em seguida concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (30% MeOH / EtOAc) para fornecer o composto do título (120 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,54 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 3,56 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 369,16 (M + H)$^+$.



B) 2-(4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)fenil)acetamida.

Um frasco de base redonda de 25 mL foi carregado com ácido 2-(4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)fenil)acético (50 mg, 0,136 mmol), HOBT (46 mg, 0,34 mmol), e EDCI (65 mg, 0,34 mmol). O frasco foi inundado com nitrogênio e em seguida DMF foi adicionado (1 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, a solução foi resfriada a 0°C e em seguida carregada com hidróxido de amônio (0,5 mL). A reação foi agitada a 0°C durante 1 hora e foi em seguida diluída com salmoura (5 mL) e extraída com acetato de etila (3 × 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 anidro e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (20% MeOH / EtOAc) para fornecer o composto do título (33 mg, 66%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,10 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,4 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,28 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,44 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 368,18 $(M + H)^+$.

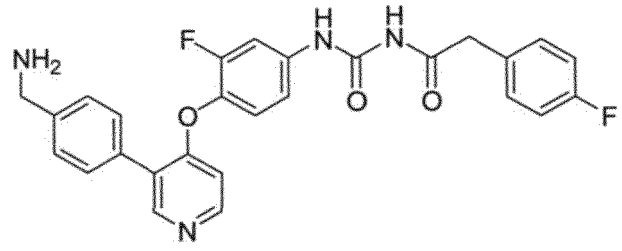
C) 1-(4-(3-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de 2-(4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)fenil) acetamida (33 mg, 0,09 mmol) em THF (0,8 mL) e metanol (1,2 mL) foi tratada com pó de Zn (59 mg, 0,9 mmol) seguido por cloreto de amônio (48 mg, 0,9 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e foi em seguida filtrada através de uma almofada fina de Celite® com metanol. O filtrado foi concentrado e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase EtOAc foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada em vácuo para produzir o produto bruto (25 mg, 82%) como um óleo amarelo que foi suficientemente puro para o emprego na etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,33

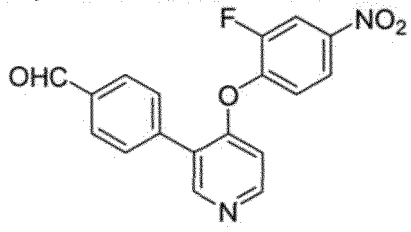
(s, 1H), 8,19 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,32 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,82 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,44 (qd, 1H, *J* = 12,8, 2,8 Hz), 3,48 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 338,25 $(M + H)^+$.

A amina acima foi dissolvida em THF (1 mL) e em seguida carregada com isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila (Composto D de Exemplo 11, 250 μL, 0,074 mmol, 0,3 M em tolueno). Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, A reação foi purificada diretamente por cromatografia instantânea em sílica-gel (10% de MeOH / EtOAc) para fornecer o composto do título como um sólido branco. O sólido foi dissolvido em dioxano (2 mL) e resfriado a 0°C. O HCl anidro (2 mL, 1 N in éter) foi adicionado. Após agitar a 0°C durante 15 minutos, a solução foi concentrada em vácuo. O sal de HCl resultante foi liofilizado de acetonitrila/água para fornecer o composto do título (23 mg, 57%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,88 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,70 (s, 2H), 3,40 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 517,19 $(M + H)^+$.

Exemplo 60



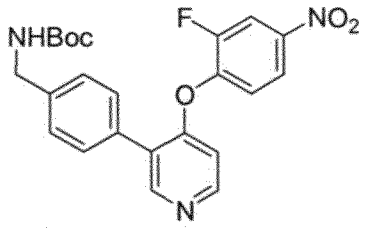
1-(4-(3-(4-(Aminometil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) 4-(4-(2-Fluoro4-nitrofenóxi)piridin-3-il)benzaldeído.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (86%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 9,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8,12 (dd, 1H, *J* =

10,3, 2,6 Hz), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,35 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 6 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 339,19 $(M + H)^+$.



B) 4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)benzilcarbamato de *terc*-butila.

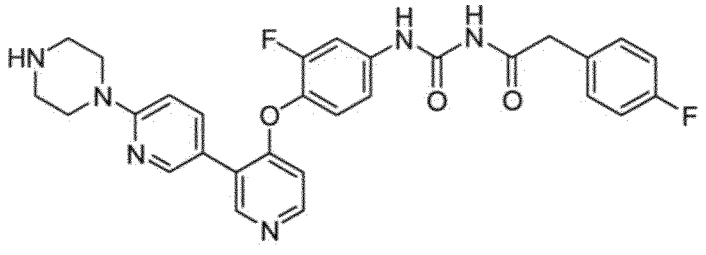
A 4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)benzaldeído (81 mg, 0,24 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado acetato de amônio (185 mg, 2,4 mmoles) seguido por cianoboroidreto de sódio (16 mg, 0,24 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e foi em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (5 mL) e extraído com EtOAc (2 × 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, secados sobre Na_2SO_4, anidro e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e em seguida trietilamina (50 uL, 0,36 mmol), DMAP (ponta de espátula), e dicarbonato de di-*terc*-butila (Aldrich, 57 mg, 0,26 mmol) foram sequencialmente adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e foi em seguida purificada diretamente por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (EtOAc) para fornecer o composto do título (13 mg, 12%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,1, 2,6 Hz), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,16 (s, 2H), 1,35 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 440,19 $(M + H)^+$.

C) 1-(4-(3-(4-(Aminometil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

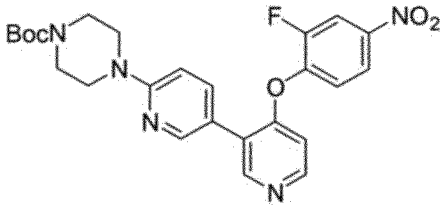
Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59, após a formação de aciluréia, 4 N de HCl em dioxano (5 mL) foi adicionado. Após agitar em temperatura ambiente durante 5 minutos, a reação foi con-

centrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em EtOAc, lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, secado sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrado em vácuo. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para remover metanol. O tolueno foi adicionado e em seguida concentrada (2 × 5 mL). O sólido resultante foi liofilizado de acetonitrilo / água para fornecer o sal de TFA do composto do título (6 mg, 25%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 12, 4 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,03 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 489,18 $(M + H)^+$.

Exemplo 61

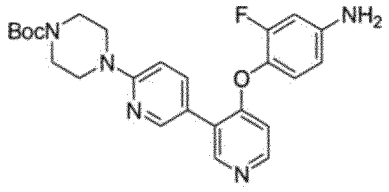


1-(3-flúor-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 4-(5-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (87%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 10,4, 2,8 Hz), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,61-3,59 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 4H), 1,50 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 496,23 $(M + H)^+$.



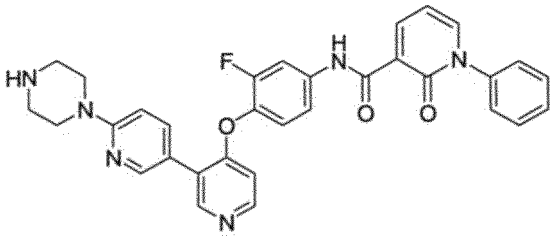
B) 4-(5-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (96%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 9,2, 2,8 Hz), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,8 Hz), 6,44-6,41 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 8H), 1,38 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 466,25 $(M + H)^+$.

C) 1-(3-flúor-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (28%) como o sal de HCl. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 8,57 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,16 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2 Hz), 7,91 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz), 7,27-7,18 (m, 3H), 3,98 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,23 (m, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 545,19 $(M + H)^+$.

Exemplo 62

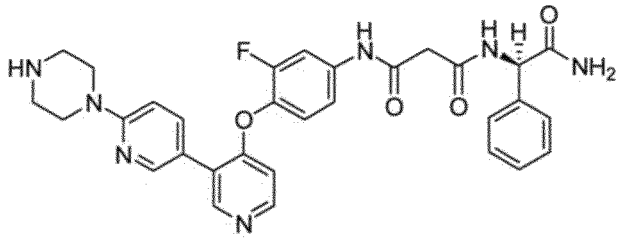


***N*-(3-flúor-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-ilóxi) fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

A 4-(5-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (Composto B de Exemplo 61, 32 mg, 0,069 mmol) em THF / DMF (1 mL cada) foi adicionado ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto C de Exemplo 57, 15 mg, 0,069

mmol), DIPEA (60 uL, 0,35 mmol), em seguida TBTU (Fluka, 33 mg, 0,10 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 18 horas, a reação foi diluída com EtOAc (5 mL), lavada com solução de cloreto de lítio aquosa a 10% (2 × 5 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio saturada (1 × 5 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em éter, resfriado a 0°C, e tratado com 4 N de HCl em dioxano (5 mL). A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e em seguida agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi concentrada em vácuo e o produto bruto resultante, foi purificado por HPLC preparativa. As frações apropriadas foram concentradas para remover o metanol e em seguida tornadas básicas com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 × 10 mL) e os extratos orgânicos agrupados foram secados sobre Na_2SO_4 anidro e em seguida concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (2 mL), resfriado a 0°C, e tratado com 1N de HCl em éter (0,5 mL). Após agitar a 0°C durante 5 minutos, a mistura foi concentrada. O sólido branco resultante foi liofilizado de acetronitrila / água para fornecer o sal de HCl do composto do título (26 mg, 56%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 7,2, 2 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 6,4, 2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54-7,46 (m, 7H), 7,20 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,12 (m, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 545,19 $(M + H)^+$.

Exemplo 63



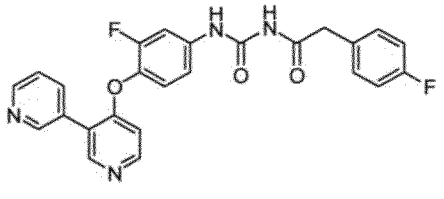
***N*^{1}-((*R*)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(3-flúor-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)fenil)malonamida, sal de cloridrato.**

A 4-(5-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (Composto B de Exemplo 61, 32 mg, 0,069

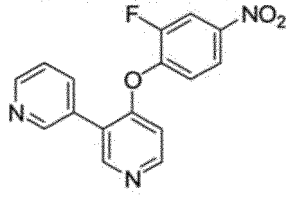
mmol) em THF (1 mL) foi adicionado DIPEA (60 uL, 0,35 mmol) em seguida 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (Aldrich, 10 uL, 0,076 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, A reação foi diluída com EtOAc (5 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (1 × 5 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O óleo amarelo resultante (65 mg) foi dissolvido em THF (2 mL) e em seguida carregado com 1 N de solução de hidróxido de sódio aquosa (2 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A solução foi concentrada para remover THF e em seguida acidificada para o pH 4-5 com 1 N de solução de HC1 aquosa. O sólido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água para fornecer o ácido correspondente como um sólido branco (30 mg, 78% 2 Etapas). MS(ESI$^+$) m/z 552,21 $(M + H)^+$.

O ácido acima foi acoplado com *D*(-)-fenilglicinamida (Bachem) empregando-se TBTU como descrito acima para fornecer o sal de HCl do composto do título (32%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,06 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 5,34 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,12 (m, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 584,25 $(M + H)^+$.

Exemplo 64



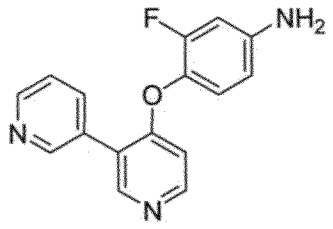
1-(3-flúor-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)piridina

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59

fornece o composto do título como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,83 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, *J* = 5 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 8,27 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,20-814 (m, 2H), 7,72-7,55 (m, 1H), 7,53 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 6 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 312,15 (M + H)$^+$.



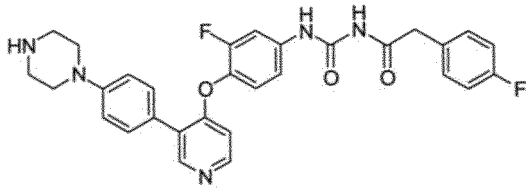
B) 3-flúor-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)benzenamina

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 fornece o composto do título como um óleo incolor. MS(ESI$^+$) m/z 282,12 (M + H)$^+$.

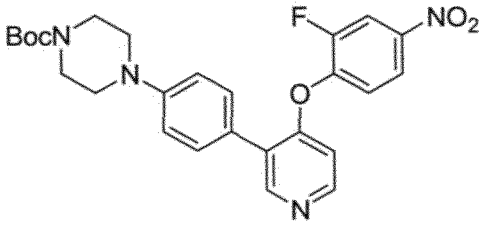
C) 1-(3-flúor-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o sal de HCl do composto do título (47% de Produção combinada para as Etapas B e C) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,16 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 9,08 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H, *J* = 5,2, 1,2 Hz), 8,78 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,60 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 3,82 (s, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 461, 16 (M + H)$^+$.

Exemplo 65

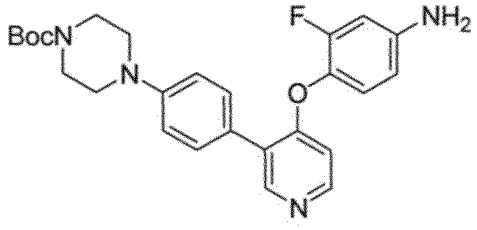


1-(3-flúor-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de tricloridrato.



A) 4-(4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59 fornece o composto do título como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,08 (dd, 1H, *J* = 12, 4 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,38 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H), 1,10 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 495,23 $(M + H)^+$.



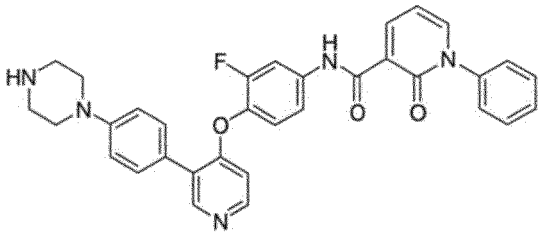
B) 4-(4-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (94% de Produção combinada para as Etapas A e B) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,83 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,58 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 6,43-6,41 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 4H), 1,16 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 465,24 $(M + H)^+$.

C) 1-(3-flúor-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-ilóxi) fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o sal de HCl do composto do título (37%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 4H), 7,03 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,70 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,15 (m, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 544,26 $(M + H)^+$.

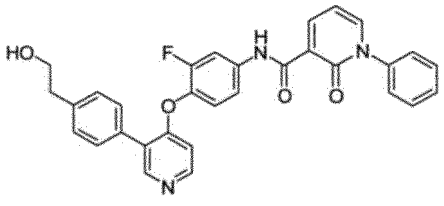
Exemplo 66



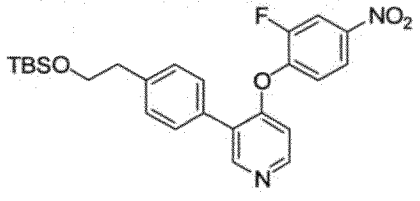
***N*-(3-flúor-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de tricloridrato.**

Preparado de uma maneira similar àquela de Exemplo 62 para fornecer o sal de HCl do composto do título (43%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, *J* = 11,6, 2 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,55 - 7,45 (m, 7H), 7,15 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,09 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,61 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H); MS(ESI$^+$) m/z 562,36 (M + H)$^+$.

Exemplo 67

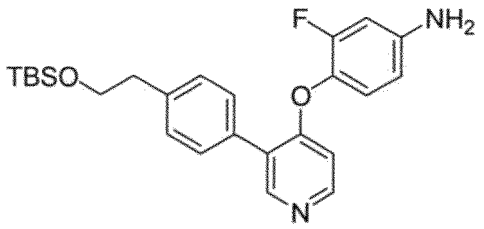


***N*-(3-flúor-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.**



A) 3-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililóxi)etil)fenil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridina.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (77%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,27 (dd, 1H, *J* = 12, 4 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,39 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,36 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 3,91 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2,90 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 0,90 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS(ESI$^+$) m/z 469,25 (M + H)$^+$.



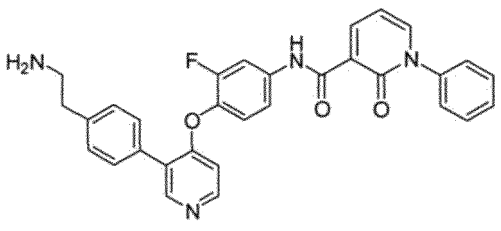
B) 3-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililóxi)etil)fenil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridina.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (76%) como um óleo amarelo pálido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 7,57 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,95 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,55 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 3,90 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS(ESI$^+$) m/z 439,26 (M + H)$^+$.

C) *N*-(3-flúor-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-ilóxi) fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 62, após a formação da amida, o óleo amarelo resultante foi dissolvido em THF (2 mL) e em seguida tratado com TBAF (Aldrich, 180 uL, 1 M em THF) em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL), lavado sucessivamente com água e salmoura (5 mL each), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (metanol/EtOAc a 10%) para fornecer o composto do título (72%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,59 (dd, 1H, *J* = 7,6, 2,0 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 5H), 7,41 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz), 7,29 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,13 (t, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,64 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,73 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,82 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 522,27 (M + H)$^+$.

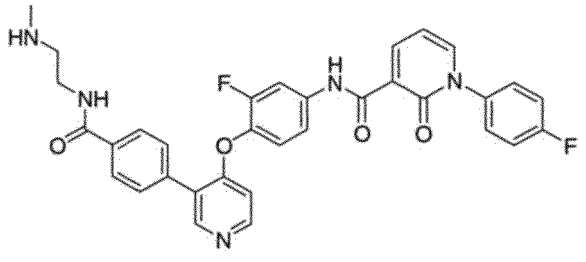
Exemplo 68



***N*-(4-(3-(4-(2-Aminoetil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.**

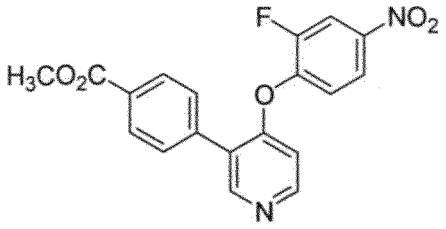
A *N*-(3-flúor-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida (Composto C de Exemplo 67, 40 mg, 0,077 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado DIPEA (27 uL, 0,154 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (Aldrich, 7 uL, 0,092 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, a reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 3 mL de etanol e transferido a um tubo de pressão. O hidróxido de amônio (7 mL) foi adicionado e o tubo foi selado e aquecido a 50°C durante 8 horas. Após o resfriamento para temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada com água (2 x 10 mL) em seguida salmoura (1 x 10 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa. As frações apropriadas foram concentradas para remover metanol e basificadas com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 × 20 mL) e os extratos orgânicos agrupados foram lavados com salmoura (1 × 10 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em dioxano (2 mL) e carregado com 1N de HCl em éter (1 mL). A solução foi concentrada e o sólido resultante foi liofilizado de acetronitrila/água para fornecer o sal de HCl do composto do título (24 mg, 53%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2 Hz), 8,03 (m, 1H), 7,64 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 6H), 7,38 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,68 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 521, 27 $(M + H)^+$.

Exemplo 69



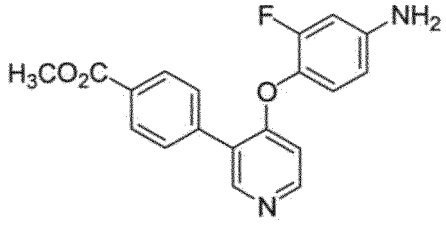
***N*-(4-(3-(4-((2-(Metilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida,**

sal de dicloridrato.



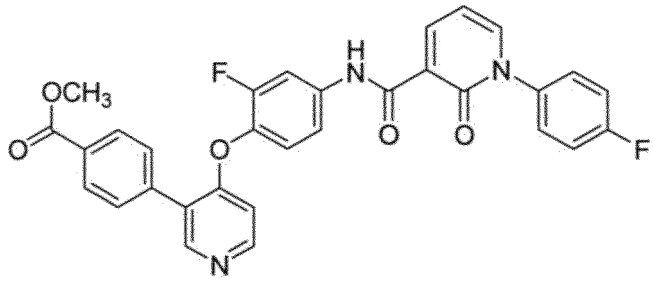
A) 4-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)benzoato metila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (77%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8,22 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,10 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,97 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,06 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 3,93 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 369,22 $(M + H)^+$.



B) 4-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)benzoato de metila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título (99%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8,01 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,85 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 6,65 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 6,43 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 3,82 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 339,28 $(M+ H)^+$.



C) 4-(4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)piridin-3-il)benzoato de metila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 62

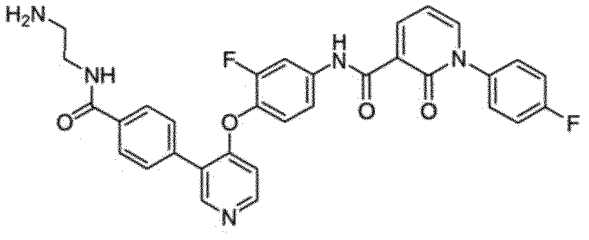
para fornecer o composto do título (81%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,66 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8,13 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,72 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz), 3,94 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 554,21 $(M + H)^+$.

D) *N*-(4-(3-(4-((2-(Metilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.

Ao éster acima (159 mg, 0,29 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado 1 N de NaOH aquoso (5 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 20 horas, a reação foi concentrada para remover THF. A solução aquosa foi acidificada para o pH 4 com 1 N de HCl aquoso. O ácido foi coletado por filtração e lavagem com água para fornecer o produto desejado (144 mg, 92%) como um sólido castanho. MS(ESI$^+$) m/z 540,21 $(M + H)^+$.

A amida foi preparada como descrito acima empregando-se TBTU para fornecer o sal de HCl do composto do título (62%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 2H), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2 Hz), 8,16 (m, 1H), 8,11 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,80 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 3,64 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 3,17 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 2,65 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 596,37 $(M + H)^+$.

Exemplo 70

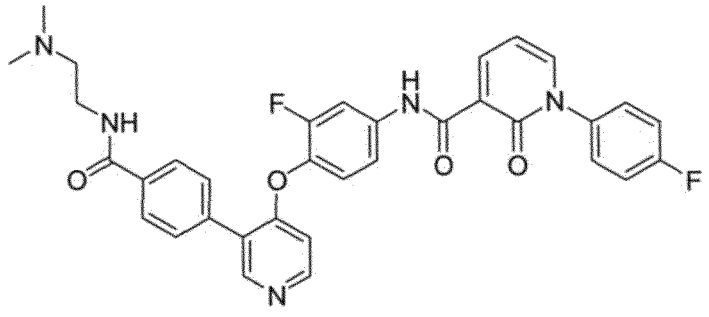


***N*-(4-(3-(4-((2-aminoetil)carbamoil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.**

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 69 para fornecer o sal de HCl do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 2H), 8,64 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 8,59

(dd, 1H, *J* = 7,6, 2,4 Hz), 8,16 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,10 (m, 1H), 8,06 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,00 (br s, 2H), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,13 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,75 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 582,32 $(M + H)^+$.

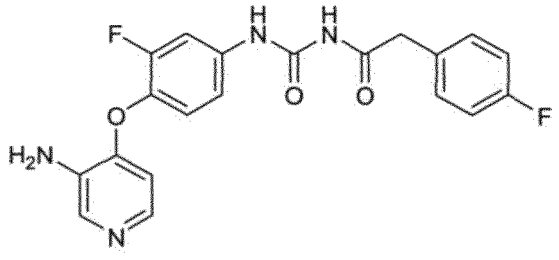
Exemplo 71



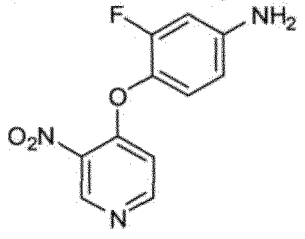
***N*-(4-(3-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.**

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 69 para fornecer o sal de HCl do composto do título (56%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 - 8,51 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,02 (m, 1H), 7,99 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 6,99 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,67 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 610,30 $(M + H)^+$.

Exemplo 72

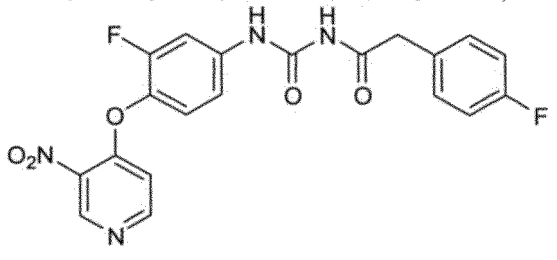


1-(4-(3-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) 3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)benzenamina.

A 4-amino-2-fluorofenol (veja Etapa A de Exemplo 19, 127 mg, 1,0 mmol) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (80 mg, 2 mmoles, 60%). Após agitar em temperatura ambiente durante 10 minutos, cloridrato 4-cloro-3-nitropiridina (Lancaster, 195 mg, 1,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e foi em seguida diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água, solução de cloreto de sódio aquosa a 10%, e em seguida salmoura (1 × 30 mL cada). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel eluindo com EtOAc para fornecer o composto do título (150 mg, 60%) como um sólido laranja-amarelado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 13,2, 2,4 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 9,2, 2,4 Hz), 5,61 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 250,18 (M $^+$ H)$^+$.



B) 1-(3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

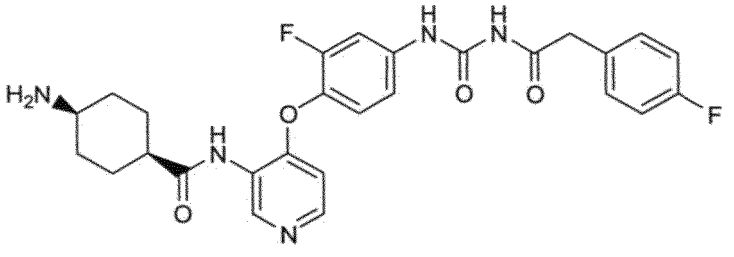
Uma solução de 3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)benzenamina (158 mg, 0,63 mmol) em THF (3 mL) foi tratada com uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 1,3 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em seguida a 50°C durante 5 minutos. A mistura foi concentrada e o resíduo tratado com DMF (15 mL) e SiO_2 (150 mg) e a mistura concentrada para secagem sob vácuo e aplicada a uma coluna de SiO_2. A coluna foi eluída com 20 a 60% EtOAc / hexanos para fornecer o produto, que foi novamente purificada por trituração com éter de isopropila para fornecer um sólido amarelo pálido (120 mg, 25%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,46 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, 2H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 6,1 Hz),

3,76 (s, 2H).

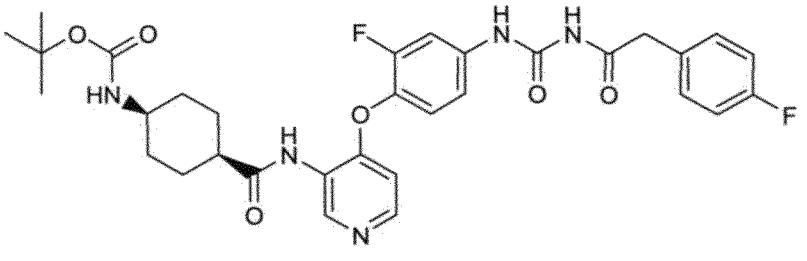
C) 1-(4-(3-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

A suspensão de 1-(3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (125 mg, 0,29 mmol) em 3:1 MeOH / THF (20 mL) foi hidrogenada sob Pt_2O (50 mg) empregando-se balão de látex de H_2 durante 6 horas. O catalisador foi filtrado com o auxílio de Celite® e o filtrado concentrado para fornecer o composto do título (85 mg, 74%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 2,5, 13,2 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,38 - 7,35 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 6,42 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,26 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$): m/z 399,35 $(M + H)^+$.

Exemplo 73



1-(4-(3-((1*S*,4*S*)-4-aminocicloexanocarboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) (1*S*,4*S*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)carbamoil)cicloexilcarbamato de *terc*-butila.

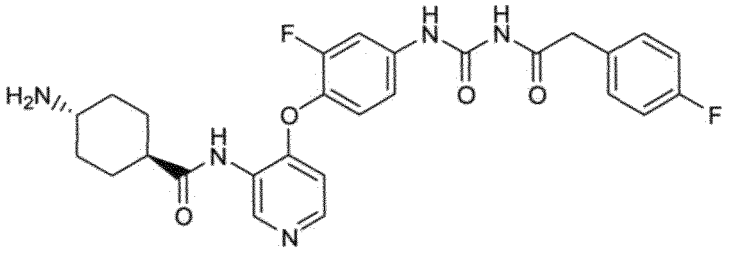
Uma solução de ácido carboxílico *N*-Boc-*cis*-1,4-diaminociclohexano (Chem-Imprex International, 24 mg, 0,10 mmol) em THF (1 mL) foi resfriada a 0°C, e tratada com Et_3N e em seguida isobutilcloroformiato. Após 5 minutos, a mistura foi tratada com uma solução de 1-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Composto C de Exemplo

72, 27 mg, 0,068 mmol) em THF (0,5 mL) e a agitação continuada a 0°C durante 10 minutos e em seguida em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e solução de NaHCO3 aquosa saturada e a fase EtOAc separada, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 50 -100% de EtOAc / hexanos fornece o composto do título (13 mg, 21%) como um sólido branco. MS(ESI$^+$): *m/z* 624,25 $(M + H)^+$.

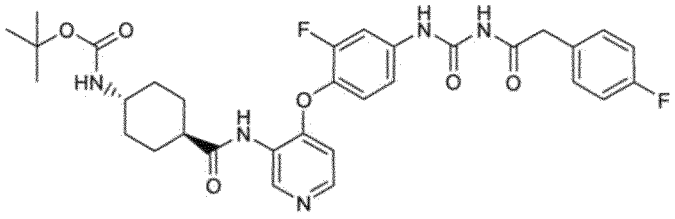
B) 1-(4-(3-((1*S*,4*S*)-4-Aminocicloexanocarboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

Uma solução de (1*S*,4*S*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil) acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)carbamoil)cicloexilcarbamato de terc-butila. (10 mg, 0,016 mmol) em MeOH anidro (0,5 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com 4 M HCl /1,4-dioxano (2 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 hora e em seguida em temperatura ambiente durante 20 minutos e finalmente concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por HPLC preparativa (Coluna A) fornece o composto do título (4 mg, 33%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,7 Hz), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 7,19 - 7,14 (m, 3H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,85 - 1,61 (m, 5H); MS(ESI$^+$): *m/z* 524,26 $(M + H)^+$.

Exemplo 74



1-(4-(3-((1*R*,4*R*)-4-Aminocicloexanocarboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido bis-trifluoroacético.



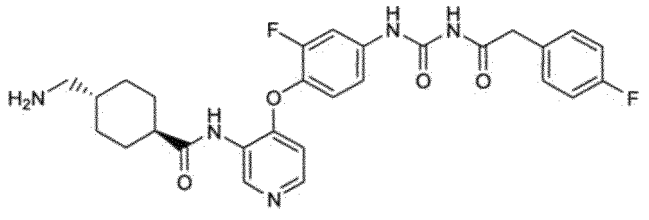
A) (1*R*,4*R*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído) fenóxi) piridin-3-il)carbamoil)cicloexilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 1-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Composto C de Exemplo 72, 57 mg, 0,14 mmol) e ácido *N*-Boc-*trans*-4-aminocicloexano-1-carboxílico. (Anaspec Inc., 51 mg, 0,21 mmol) de uma maneira similar como descrito à Etapa A de Exemplo 73 para fornecer o composto do título (32 mg, 66%) como um sólido branco. MS(ESI$^+$): *m/z* 624,41 (M + H)$^+$.

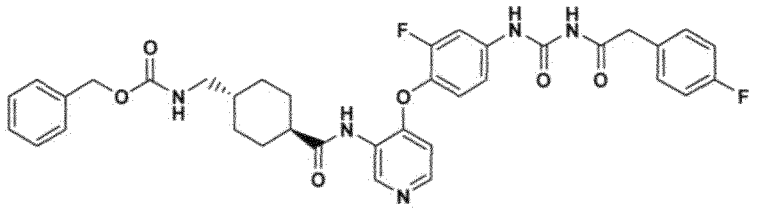
B) 1-(4-(3-((1*R*,4*R*)-4-Aminocicloexanocarboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido bis-trifluoroacético.

O composto do título foi preparado de (1*S*,4*S*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)carbamoil)cicloexilcarbamato de *terc*-butila (25 mg) de uma maneira similar como descrito por exemplo 73, a purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa (Coluna A) fornece o composto do título (7 mg, 23%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 2,0, 13,2 Hz), 7,79 - 7,76 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,6 Hz), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (dd, 2H, *J* = 9,2, 6,6 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,67 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 4H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,37 - 1,27 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 524,35 (M + H)$^+$.

Exemplo 75



1-(4-(3-((1*R*,4*R*)-4-(Aminometil)cicloexanocarboxamido) piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



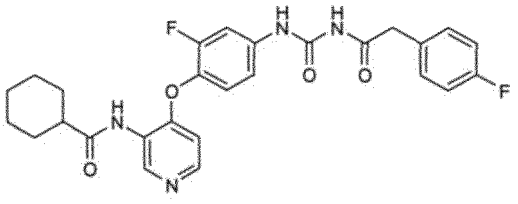
A) ((1*R*,4*R*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil) ureído) fenóxi)piridin-3-il) carbamoil)cicloexil)metilcarbamato de benzila.

O composto do título foi preparado de 1-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Composto C de Exemplo 72, 50 mg, 0,13 mmol) e ácido *trans*-4-(benziloxicarbonil)metil) cicloexanocarboxílico (40 mg, 0,14 mmol, preparado de acordo com a via sintética descrita em Schaus, J. M. e outro, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1943-1955) de acordo com a Etapa A de Exemplo 73 para fornecer o composto do título (30 mg, 34%) como um sólido branco. MS(ESI$^+$): *m/z* 672,34 (M + H)$^+$.

B) 1-(4-(3-((1*R*,4*R*)-4-(Aminometil)cicloexanocarboxamido) piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de ((1*R*,4*R*)-4-((4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil) acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)carbamoil)cicloexil)metilcarbamato de benzila (25 mg 0,037 mmol) em MeOH (1,5 mL) foi hidrogenada sobre paládio-carbono a 10% (15 mg) durante 4 horas empregando-se H_2 de um balão de borracha. O catalisador foi filtrado e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (18 mg, 90%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 2,5, 12,7 Hz), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 7,18 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,75 (s, 2H), 2,39 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 1,87 - 1,81 (m, 4H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,33 - 1,10 (m, 1H), 0,95 - 0,77 (m, 4H); MS(ESI$^+$): *m/z* 538,28(M + H)$^+$.

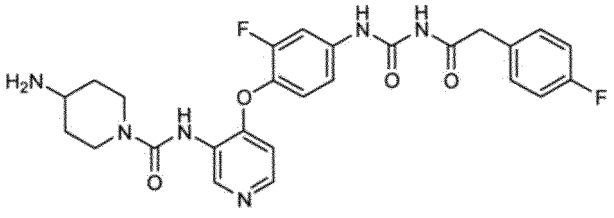
Exemplo 76



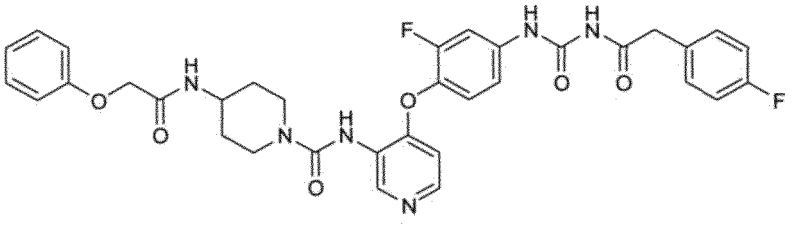
1-(4-(3-(Cicloexanocarboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Uma solução de 1-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Composto C de Exemplo 72, 25 mg, 0,062 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi tratada com Et_3N (10 μL, 0,074 mmol) e cloreto de cicloexanocarbonila (Aldrich, 11 mg, 0,074 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Uma porção adicional de cloreto de cicloexanocarbonila (11 mg, 0,074 mmol) foi adicionado a uma mistura e a reação continuada durante 18 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com solução de NaHCO3 aquosa saturada, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 50 - 100% de EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (19 mg, 61%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 2,0, 13,2 Hz), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 3,73 (s, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 5H), 1,64 -1,61 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,14 (m, 3H); MS(ESI+): *m/z* 509,27 $(M + H)^+$.

Exemplo 77



1-(4-(3-(4-Aminopiperidina-1-carboxamido)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido bis-trifluoroacético.



A) 1-(3-flúor-4-(3-(4-(2-fenoxiacetamido)piperidina-1-carboxamido)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia

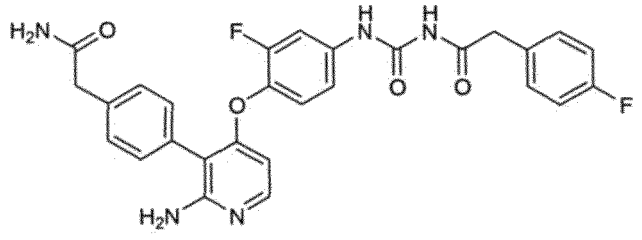
Uma solução de trifosgênio (50 mg, 0,17 mmol), em CH_2Cl_2 (0,4 mL) foi resfriado a -10°C e tratada com uma solução de 1-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Composto C de Exemplo

72, 67 mg, 0,17 mmol) e DIPEA (65 μL, 0,37 mmol) em CH_2Cl_2 (0,4 mL). A mistura foi agitada a -10°C durante 10 minutos e em seguida tratada com uma solução de 4-((carbobenziloxi)amido)piperidina (40 mg, 0,17 mmol, preparada empregando-se o procedimento descrito em Schaus, J. M. e outro, *J. Med. Chem.* **1998,** *41,* 1943-1955) e DIPEA (65 μl, 0,37 mmol) em CH_2Cl_2 (0,4 mL). Após agitar durante 2 minutos, a mistura foi aquecer para temperatura ambiente em seguida aquecida para 40°C durante 10 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO3 aquosa saturada e salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 0 - 5% de MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (50 mg, 45%) como sólido amarelo. MS(ESI+) *m/z* 659,29 $(M + H)^+$.

B) 1-(4-(3-(4-Aminopiperidina-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido bis-trifluoroacético.

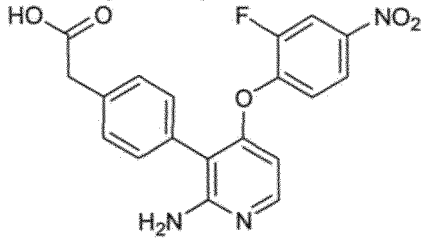
Uma solução de 1-(3-flúor-4-(3-(4-(2-fenoxiacetamido) piperidina-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (45 mg, 0,068 mmol) em MeOH absoluto (2,5 mL) foi hidrogenado sobre paládio-carbono a 10% (15 mg) empregando-se um balão de borracha de H_2 durante 2,5 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,37 - 7,33 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 6,65 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H); MS(ESI+) *m/z* 525,35 $(M + H)^+$.

Exemplo 78



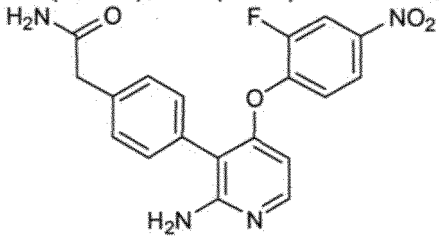
1-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-

fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) Ácido 2-(4-(2-Amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il) fenil)acético.

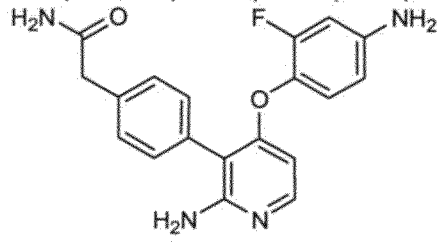
A mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34, 88 mg, 0,23 mmol),éster de picanol de ácido 4-(diidroxiborano)fenilacético (Frontier Scientific Inc., 92 mg, 0,35 mmol), Na_2CO_3 (170 mg, 1,61 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) e H_2O (2 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e tratada com tetracis(trifenilfosfina) paládio (27 mg, 0,023 mmol). Após aquecer a 100°C durante 3 horas, o pH da mistura foi ajustado para o pH 6 empregando-se 1 N de ácido clorídrico. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e tampão de fosfato de pH 7. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. O produto foi triturado com 2:1 EtOAc/ MeOH para fornecer o produto desejado (70 mg, 80%) como um sólido marrom-alaranjado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H, J = 3,1, 10,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,32 - 7,25 (m, 5H), 6,26 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 384,16 $(M + H)^+$.



B) 2-(4-(2-Amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il) fenil) acetamida.

Uma solução de ácido 2-(4-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-3-il)fenil)acético (65 mg, 0,17 mmol) em DMF anidro (1,2 mL) foi tratada com PyBOP (125 mg, 0,24 mmol) e HOBt (32 mg, 0,24 mmol) seguido por DIPEA (60 μL, 0,35 mmol) e NH_4Cl (19 mg, 0,35 mmol). Após agitar em

temperatura ambiente durante 20 minutos, a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase de EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 0-8% de MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (40 mg, 62%) com um óleo de cor âmbar. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,64 (s, 2H), 3,36 (s, 2H); MS(ESI$^+$): m/z 383,17 $(M + H)^+$.



C) 2-(4-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)fenil)acetamida.

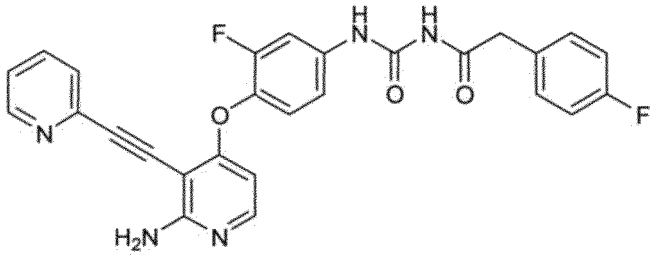
A mistura de 2-(4-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il) fenil)acetamida (32 mg, 0,086 mmol), DMF (1 mL), EtOH (1 mL) e H_2O (1mL) foi tratada com pó de Fe (67 mg, 1,2 mmol), e NH_4Cl (128 mg, 2,4 mmoles) e a mistura aquecida a 100°C durante 20 minutos. A mistura foi filtrada através de Celite®, o pH do filtrado ajustado para o pH 7 empregando-se tampão de fosfato e em seguida a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi secado ($MgSO_4$) e concentrado para fornecer o produto desejado (20 mg, 67%) como um sólido marrom-amarelado. MS(ESI$^+$): m/z 353,32 $(M + H)^+$.

D) 1-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iló-xi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia sal de ácido trifluoroacético.

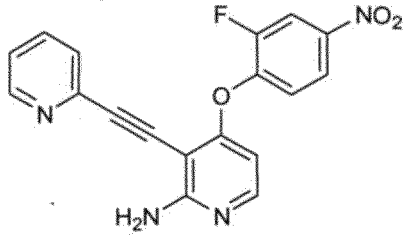
O composto do título foi preparado de 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (19 mg, 0,054 mmol) e solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,27 mL, 0,081 mmol) de uma maneira similar àquela descrita para a Etapa D de Exemplo 33, a purificação de uma mistura de reação por HPLC preparativa (Coluna A) fornece o composto do título (9 mg, 26%) co-

mo um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,0, 13,2 Hz), 7,44 -7,42 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 6H), 7,16 (dd, 2H, J = 8,6, 8,8 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,31 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); MS(ESI$^+$): m/z 532,24 $(M + H)^+$.

Exemplo 79

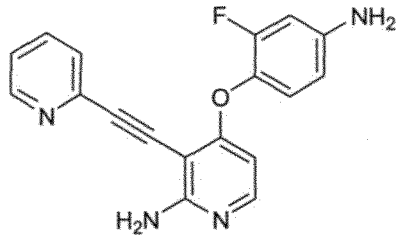


1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina.

A mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34, 100 mg, 0,27 mmol) e 2-etinilpiridina (Aldrich, 57 mg, 0,54 mmol), THF (2 mL) e Et_3N (2 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e tratada sucessivamente com CuI (6 mg, 0,032 mmol) e $(Ph_3P)_4Pd$ (20 mg, 0,017 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C durante 45 minutos, resfriada, dividido entre EtOAc e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 0-1, 5% de MeOH / CH_2Cl_2 fornece o composto do título (55 mg, 58%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 2,5, 10,7 Hz), 8,15 (dm, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 5,6 Hz); MS(ESI$^+$): m/z 351, 25 $(M + H)^+$.



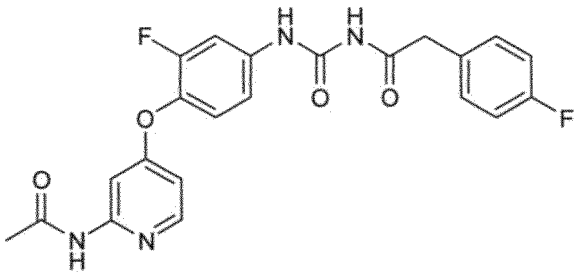
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina.

A mistura de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil) piridin-2-amina (35 mg, 0,1 mmol), THF (1,5 mL) e MeOH (1,5 ml) foi tratada com pó de zinco (65 mg, 1,0 mmol) e NH_4Cl (53 mg, 1,0 mmol) e aquecida a 60°C durante 45 minutos. A mistura de reação foi resfriada, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada para fornecer o composto do título (25 mg, 78%) como um sólido marrom. MS(ESI$^+$): *m/z* 321,2 $(M + H)^+$.

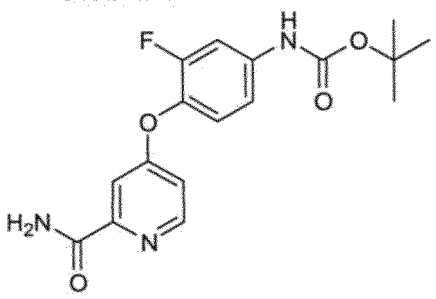
C) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

Uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il) etinil)piridin-2-amina (25 mg, 0,078 mmol) em THF (2 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,26 mL, 0,078 mmol). Depois de 1 hora, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 15 minutos. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 M HCl / Et_2O a 0°C e agitado durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (18 mg, 41%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,22 (s, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,94 - 7,81 (m, 3H), 7,48 - 7,44 (m, 3H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, J = 6,2, 9,2 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 500,21 $(M + H)^+$.

Exemplo 80

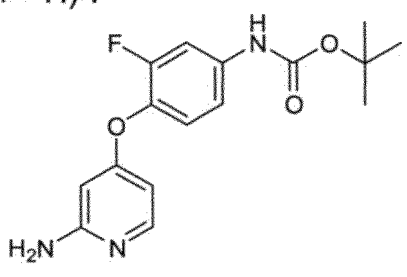


1-(4-(2-Acetamidopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



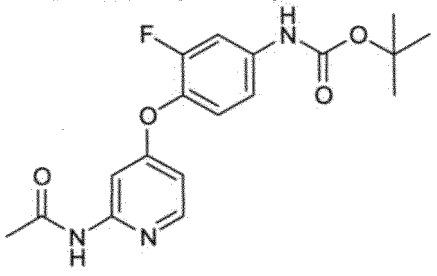
A) 4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

A mistura de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (Composto B' de Exemplo 24, 190 mg, 0,76 mmol), álcool de *terc*-butila (2 mL), 1,4-dioxano (1 mL), DMF (1 mL) e Boc_2O (167 mg, 0,76 mmol) foi aquecida a 65°C durante 16 horas. Porções adicionais de Boc_2O (85 mg e 60 mg) foram adicionados após 16 horas e 32 horas, respectivamente e a mistura aquecida durante um total de 40 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 30 - 60% de EtOAc / hexanos fornece o composto do título (180 mg, 68%) como um sólido marrom. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H, J = 5,6, 2,5 Hz), 1,39 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 348,22 $(M + H)^+$.



B) 4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

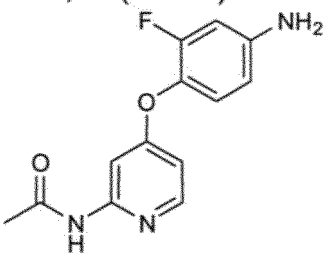
Uma solução de KOH (280 mg, 5,0 mmol) in H_2O (2 mL) foi resfriada a 0 a 5°C e tratada em gotas com brometo (162 mg, 1,0 mmol) e a mistura agitada durante 5 minutos. 4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (347 mg, 1,0 mmol) foi adicionado a uma mistura em uma porção como um sólido e em seguida 1,4-dioxano (3 mL) foi adicionado para dissolver os sólidos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos em seguida a 55°C durante 45 minutos. A mistura foi em seguida resfriada a temperatura ambiente, tratada com HOAc (0,5 mL) e agitada até a espumação baixar. A mistura foi reaquecida para 55°C durante 20 minutos, resfriada em temperatura ambiente, tratada com KOH (350 mg) e extraída com CH_2Cl_2, o extrato orgânico foi secado ($MgSO_4$) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 30 a 70% EtOAc / hexanos para fornecer o composto do título (265 mg, 83%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 6,12 (dd, 1H, J = 2,0, 6,1 Hz), 5,93 (s, 2H), 5,74 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 1,47 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 320,23 $(M + H)^+$.



C) 4-(2-acetamidopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (150 mg, 0,47 mmol) em piridina anidra (0,5 mL) foi resfriado a 10°C e tratado com cloreto de acetila (33 μL, 0,47 mmol) e a mistura agitada durante 45 minutos. Uma porção adicional de cloreto de acetila (16 μL, 0,24 mmol) foi adicionada à reação e agitada continuamente durante 25 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL), lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e

concentrada sob vácuo para fornecer o composto do título (115 mg, 68%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 362,22 $(M + H)^+$.



D) *N*-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-il)acetamida.

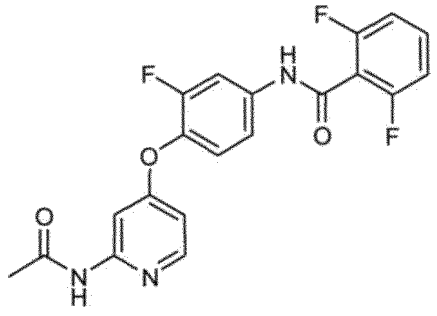
Uma solução de 4-(2-acetamidopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (110 mg, 0,30 mmol) em 4 M de HCl / 1,4-dioxano (1,5 mL) foi agitada a 0°C durante 20 minutos em seguida em temperatura ambiente durante 25 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (25 mL) e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada(20 mL), e agitada vigorosamente durante 5 minutos. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (69 mg, 87%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,60 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 6,60 (dd, 1H, *J* = 2,5, 5,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 2,5, 13,2 Hz), 6,40 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,6 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

E) 1-(4-(2-Acetamidopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

Uma solução de *N*-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,077 mmol) em THF (1 mL) foi tratada com solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 0,26 mL, 0,77 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 M HCl/Et_2O a 0°C e agitado durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (12 mg, 33%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,04 (s, 1H), 10,65 (s,

1H), 10,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, *J* = 2,5, 6,1 Hz), 3,74 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 441,18 (M + H)$^+$.

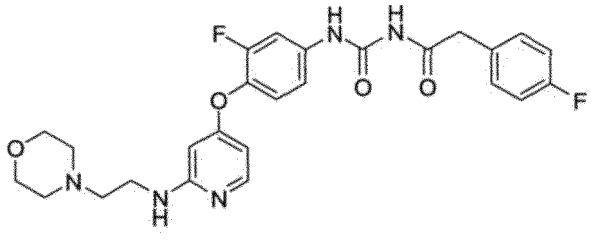
Exemplo 81



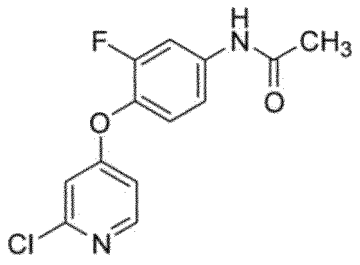
***N*-(4-(2-Acetamidopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal de cloridrato.**

Uma solução de *N*-(4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-il)acetamida (Composto B' de Exemplo 24, 15 mg, 0,057 mmol) em THF (0,5 mL) foi tratada com DIPEA (15 μL, 0,086 mmol) e cloreto de 2-6-difluorobenzoíla (10 mg, 0,057 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 M de HCl / Et_2O a 0°C e agitado durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (15 mg, 60%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 7,28 (dd, 2H, *J* = 8,1, 8,1 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 2,0, 6,1 Hz), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 402,13 (M + H)$^+$.

Exemplo 82

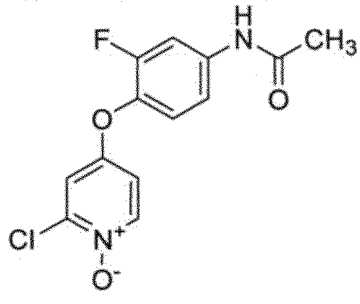


1-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



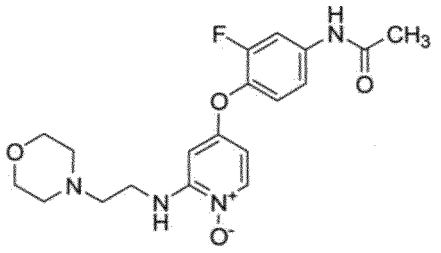
A) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida.

A mistura de *N*-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetamida (Composto A de Exemplo 13, 1,33 g, 7,87 mmoles), 2-cloro-4-nitropiridina (Aldrich, 1,24 g, 7,87 mmoles), K_2CO_3 (1,6 g, 11,8 mmoles), e DMF (25 mL) foi aquecida a 100°C durante 9 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 30 -80% de EtOAc em hexanos para fornecer o composto do título (1,6 g, 73%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 281, 16 (M + H)$^+$.



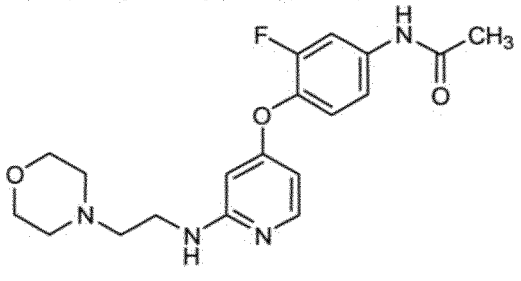
B) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida.

A mistura de ácido *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil) acetamida (0,98 g, 3,5 mmoles), >90%, *m*-cloroperoxibenzóico (1,3 g, 7,6 mmoles), e $CHCl_3$ (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo triturado com Et_2O (2 × 100 mL) para fornecer o composto do título (0,89 g, 86%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 7,33-7,32 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, *J* = 3,5, 7,5 Hz), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^-$): *m/z* 295,04 (M + H)$^+$.



C) *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido)fenil)acetamida.

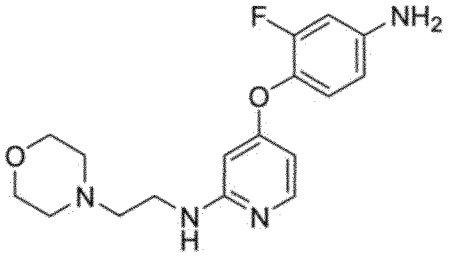
A mistura de cloridrato de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida (205 mg, 0,62 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (Aldrich, 169 mg, 1,30 mmol), e EtOH absoluto foi aquecido até o refluxo 16 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi tratado com H_2O (3 mL) e aplicado para um cartucho Varian C-18 de 10 g. O cartucho foi eluído primeiro com H_2O em seguida com 30% de MeOH em H_2O. O eluente que continha o produto desejado foi agrupado, concentrado para um volume de 5 mL, e extraído 3 vezes com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo para fornecer o composto do título (100 mg, 40%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 2, 12 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 2, 9 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 9, 9 Hz), 6,41 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H, J = 2, 6 Hz), 5,81 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 4H), 2,38 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 405,22 $(M + H)^+$.



D) *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil) acetamida, sal de ácido trifluoroacético.

A mistura de *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi-1-óxido)fenil)acetamida (100 mg, 0,26 mmol), e polímero de trifenilfosfina suportado (1,4 -2,0 mmol/g) em poliestireno (500 mg) e DMF (2 mL) foi agitada a 135°C durante 15 horas. A mistura foi filtrada para remover a resina e a resina lavada com DMF e EtOAc. O filtrado e as lavagens foram combina-

dos e concentrados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título (45 mg, 24%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 7 Hz) 7,84 (dd, 1H, J = 2, 13 Hz), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 6H), 2,08 (s, 3H); MS(ESI$^+$): m/z 375,12 (M + H)$^+$.



E) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal de cloridrato.

Uma mistura de trifluoroacetato de *N*-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi)fenil)acetamida (40 mg), MeOH (1 mL), e 6 M HCl (0,2 mL) foi aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura foi concentrada em um evaporador giratório e o resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título (30 mg) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 9, 9 Hz), 6,65-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,31 (s, 1H), 3,90-3,75 (m 6H), 3,37-3,21 (m, 6H); MS(ESI$^-$): m/z 373,14 (M + H)$^+$.

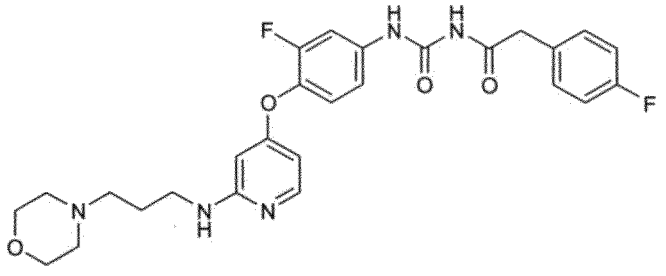
F) 1-(3-flúor-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-ilóxi) fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

Uma solução de cloridrato 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(2-morfolinoetil) piridin-2-amina (15 mg, 0,045 mmol) em MeOH (5 mL) foi tratada com Et_3N (2 mL) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. A mistura foi concentrada em vácuo para remover o MeOH, o resíduo suspenso em THF (1 mL) e tratado com uma solução de solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11, 180 mL, 0,054 mmol). Após agitação, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e $NaHCO_3$ saturado. A fase EtOAc foi separada, lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado por HPLC prepara-

tiva (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 N de HCl / Et_2O a 0°C e agitada durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (10 mg, 43%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,24-7,04 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,98-3,60 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,19 (m, 4H); MS(ESI$^+$): *m/z* 512,2 $(M + H)^+$.

Os Exemplos **83-85** foram preparados de uma maneira similar como descrito para o exemplo 82.

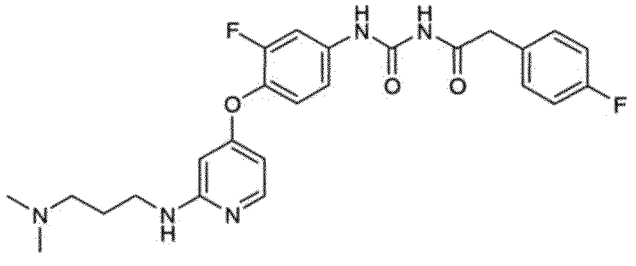
Exemplo 83



1-(3-flúor-4-(2-(3-morfolinopropilamino)piridin-4-ilóxi) fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,70 -3,48 (m, 4H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,20 - 3,-04 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H).

Exemplo 84

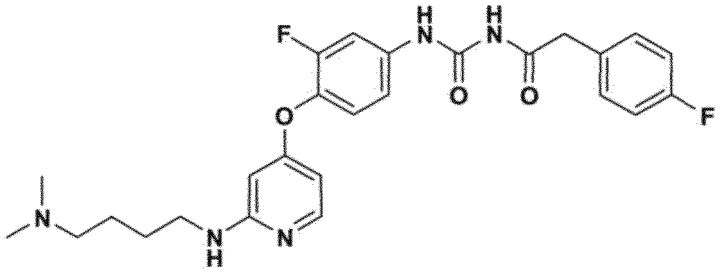


1-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, *J* =

8,7, 9,1 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,94 - 1,90 (m, 2H).

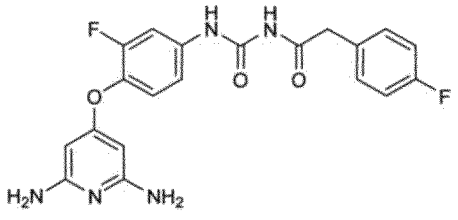
Exemplo 85



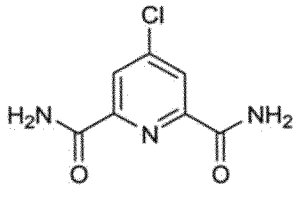
1-(4-(2-(4-(Dimetilamino)butilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

MS(ESI$^+$): *m/z* 498,2 $(M + H)^+$.

Exemplo 86

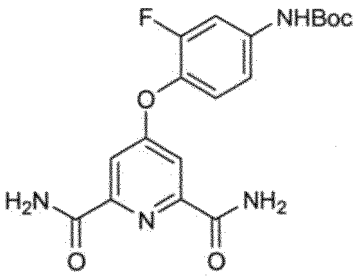


1-(4-(2,6-Diaminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



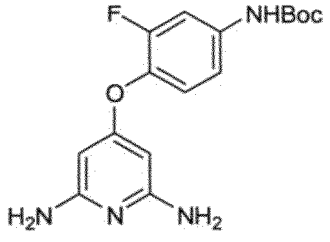
A) 4-Cloropiridina-2,6-dicarboxamida

A mistura de ácido quelidâmico (3,19 g, 17,0 mmoles), PCl_5 (2,1 g) e CCl_4 (30 mL) foi refluxada durante 6 horas e em seguida resfriada a 65°C e tratada com MeOH (5 mL) sob refluxo suave. A mistura foi refluxada durante 5 horas e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com água-água (50 mL) e o sólido precipitado foi coletado por filtração e sorvido seco sobre o funil para fornecer agulhas brancas de 2,6-biscarbometóxi-4-cloropiridina (2,4 g). O produto foi tratado com ~ 7 M NH_3 / MeOH e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada para coletar o composto do título como um sólido branco (1,8 g, 53%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,87 (s, 2H).



B) 4-(2,6-dicarbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

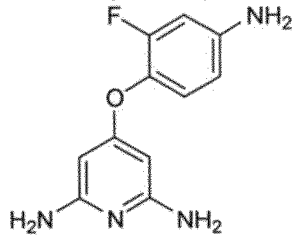
Uma solução de *N*-Boc-4-amino-2-fluorofenol (228 mg, 1,0 mmol) em DMF (2 mL) foi tratada com *t*-BuOK (124 mg, 1,1 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi tratada com 4-cloropiridina-2,6-dicarboxamida (200 mg, 1,0 mmol) e K_2CO_3 (35 mg, 0,5 mmol) e aquecida a 80°C durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada em vácuo, tratada com EtOAc (10 mL) e H_2O (10 mL) e filtrada para remover o material insolúvel. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com 30 -100% de EtOAc / hexanos fornece o composto do título (170 mg, 44%) como um sólido branco contendo da cloropiridina de partida a 10%. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,55 (s, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



C) 4-(2,6-diaminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 4-(2,6-dicarbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (110 mg, 0,28 mmol) empregando-se um procedimento similar como descrito para a Etapa B de Exemplo 80, Cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0 - 2% de MeOH / EtOAc fornece o composto do título (60 mg, 63%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 1,8, 13,6 Hz), 7,21 (dd, 1H,

J = 2,2, 8,7 Hz), 7,13 (dd, 1H, *J* = 8,7, 9,2 Hz), 5,40 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 1,47 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 335,23 $(M + H)^+$.



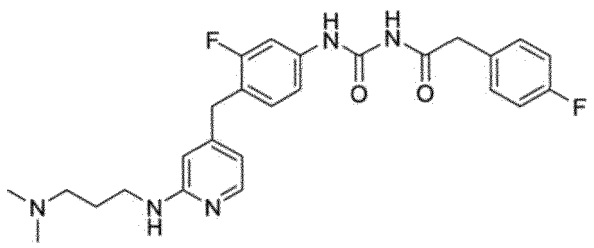
D) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridina-2,6-diamina.

O composto do título foi preparado de 4-(2,6-diaminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (30 mg, 0,089 mmol) de uma maneira similar àquela descrita na Etapa D de Exemplo 80 para fornecer um óleo claro (20 mg, 100%). MS(ESI$^+$): *m/z* 235,22 $(M + H)^+$.

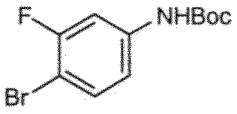
E) 1-(4-(2,6-Diaminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

O composto do título foi preparado de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi) piridina-2,6-diamina (19 mg, 0,081 mmol) e uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (0,3 M, Composto D de Exemplo 11, 0,27 mL, 0,081 mmol) de uma maneira similar com a Etapa D de Exemplo 33, a mistura de reação foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 M de HCl / Et_2O a 0°C e agitada durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (8 mg, 24%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 2,6, 12,7 Hz), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 5,52 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,73 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 414,09 $(M + H)^+$.

Exemplo 87

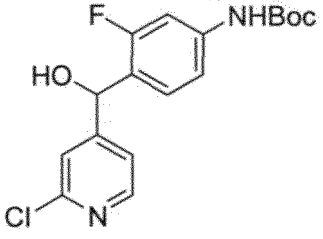


1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 4-bromo-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

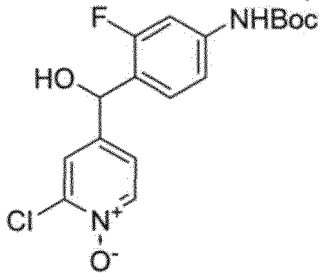
A uma solução de 4-bromo-3-fluorobenzenamina (Lancaster, 7,05 g, 37,1 mmoles) em tetraidrofurano anidro (40 mL) em temperatura ambiente foi adicionado $(Boc)_2O$ (8,10 g, 37,1 mmoles) e trietilamina (5,17 mL, 37,1 mmoles). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante a noite. Após o baixo resfriamento, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 eluindo com diclorometano a 20% em hexano, em seguida acetato de etila a 20% em hexano para fornecer 4-bromo-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (5,30 g, 49% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 290,2 $(M + H)^+$.



B) 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

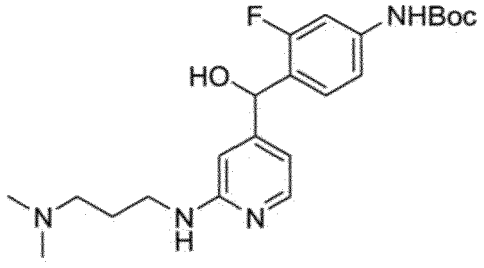
A uma solução de 4-bromo-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (2,60 g, 9,0 mmoles) em THF anidro (30 mL) a -78°C foi adicionado MeMgBr (3,0 M em Et_2O, 3,1 mL, 9,3 mmoles) por meio de seringa. A solução foi agitada durante 10 minutos naquela temperatura e em seguida aquecida para 0°C durante 0,5 hora. Após a solução ser resfriada novamente para -78°C, uma solução de *t*-BuLi (1,7 M em hexano, 10,6 mL, 18,1 mmoles) foi adicionado durante 4 minutos. A solução resultante foi deixada agitar durante 5 minutos antes de uma solução de 2-cloroisonicotinaldeído (1,41 g, 10 mmoles) (para preparação, veja Frey, L. F. e outro, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6815) em THF anidro (25 mL) ser adicionada em 3 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 20 minutos e 2,0 mL de MeOH foi adicionado. A solução foi em seguida concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 200 mL de EtOAc. Foi subseqüentemente lavada com H_2O (2 × 50 mL), salmoura (2 × 50 mL) e secada sobre $MgSO_4$, após a filtra-

ção e concentração, O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0%-50% EtOAc em hexano para fornecer 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (1,30 g, 41% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 353,28 / 355,24 $(M + H)^+$.



C) 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

A uma solução de 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (1,20 g, 3,40 mmoles) em uma mistura de diclorometano (100 mL) e acetato de etila (10 mL) foi adicionada *m*-CPBA (70%, 2,34 g, 9,48 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida aquecida até o refluxo durante 5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 50% EtOAc em hexano, 100% de EtOAc e em seguida 10% de MeOH em EtOAc, para fornecer 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (840 mg, 67% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 369,13 / 371, 13 $(M + H)^+$.

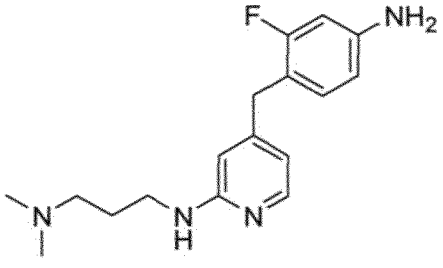


D) 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridina -4-il)(hidróxi) metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

A uma solução de 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (80 mg, 0,22 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado N^1,N^1-dimetilpropano-1,3-diamina (225 mg, 2,2 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 12 horas e o solvente foi removido

para fornece 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridina-*N*-óxido-4-il) (hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila bruto, que foi diretamente empregado na etapa seguinte. MS(ESI$^+$): *m/z* 435,37 $(M + H)^+$.

A uma solução de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridina-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (~0,22 mmol) em MeOH (2,0 mL) foi adicionado zinco (114 mg, 1,75 mmol) e NH_4CO_2H (139 mg, 2,20 mmoles). A suspensão foi refluxada durante a noite. Mais zinco (114 mg) e NH_4CO_2H (139 mg) foram adicionados e a suspensão foi refluxada durante 2 horas. Após o baixo resfriamento, a solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 10-30% MeOH em DCM para fornecer 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridina-4-il) (hidróxi) metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (80 mg, 87% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 419,34 $(M + H)^+$.



E) 4-(4-Amino-2-fluorobenzil)-*N*-(3-(dimetilamino)propil) piridin-2-amina

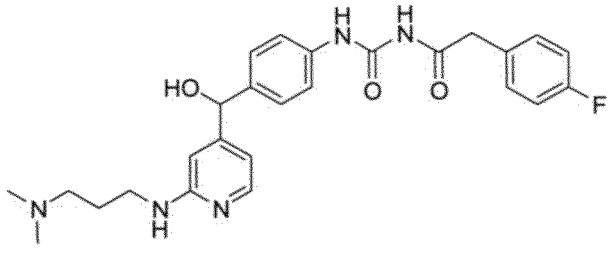
A uma solução de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridina- 4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (80 mg, 0,19 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado 2 mL de HCl concentrado e paládio em carvão vegetal (10%, 200 mg). A suspensão foi aquecida a 75°C sob atmosfera de H_2 durante 24 horas. A mistura foi resfriada, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1 mL de NH_4OH concentrado e foi extraída com DCM (5 × 5 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4, após filtração, foi concentrada em vácuo para fornecer 4-(4-amino-2-fluorobenzil)-*N*-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-amina (31 mg, 40% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 303,31 $(M + H)^+$.

F) 1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metil)-3-

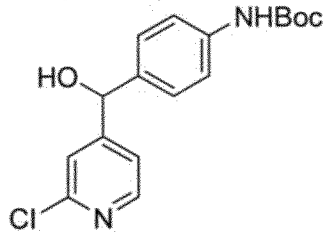
fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

A uma solução de 4-(4-amino-2-fluorobenzil)-*N*-(3-(dimetilamino) propil)piridin-2-amina (30 mg, 0,1 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado uma solução de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila (Composto D de Exemplo 11, 0,347 M em tolueno, 0,25 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora, antes foi extingüida com MeOH. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificada por HPLC preparativa. As frações desejadas foram coletadas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH e triamida de dietileno ligada a polímero (50 mg) foi adicionado para remover o ácido trifluoroacético. Após a filtração e concentração, o resíduo foi convertido sal de cloridrato por adição de 1 N de HCl (0,5 mL) e liofilizado para fornecer cloridrato de 1-(4-((2-(3-(dimetilamino) propilamino)piridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (8,0 mg, 14% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 482,24 $(M + H)^+$.

Exemplo 88

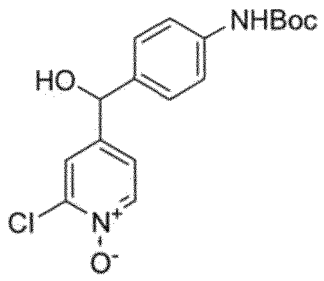


1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidróxi) metil) fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



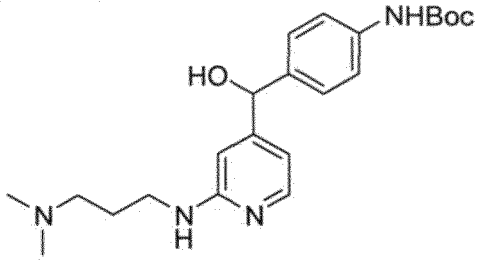
A) 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa B de Exemplo 87, 2-Cloroisonicotinaldeído (141mg, 1,0 mmol) foi convertido em 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butila (190 mg, 57% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 335,27 / 337,27 $(M + H)^+$.



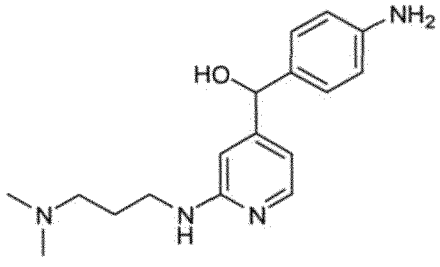
B) 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil) fenilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 87, de 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidróxi)metil)fenilcarbamato *terc*-butila (78 mg, 0,23 mmol) foi convertido a 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il) (hidróxi)metil) fenilcarbamato de *terc*-butila (36 mg, 44% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 351, 28 / 353,27 $(M + H)^+$.



C) 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidróxi) metil)fenilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa D de Exemplo 87, 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil) fenilcarbamato de *terc*-butila (36 mg, 0,1 mmol) foi convertido em 4-((2-(3-(dimetilamino) propilamino)piridin-4-il)(hidróxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butila (16 mg, 40% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 401, 38 $(M + H)^+$.



D) (4-Aminofenil)(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il) metanol.

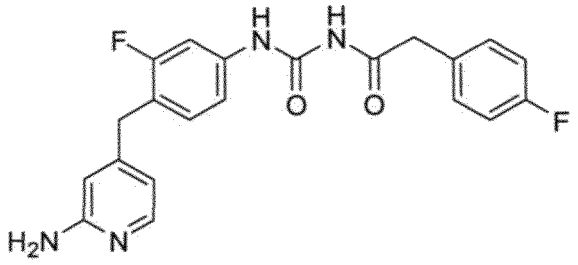
A uma solução de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin -4-il)(hidróxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butila (16 mg, 0,04 mmol) em 1 mL de

DCM foram adicionados Et_3SiH (0,1 mL)/TFA em DCM (10%, 0,2 mL). A mistura foi agitada durante ½ hora e nenhuma reação foi detectada por LC-MS. Mais 0,1 mL de Et_3SiH e 0,8 mL de TFA em DCM (10%) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido e foi purificado pela extração de sólido (cartucho de extração Waters Oasis®MCX) para fornecer (4-aminofenil)(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metanol (6,0 mg, 50% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 301, 40 $(M + H)^+$.

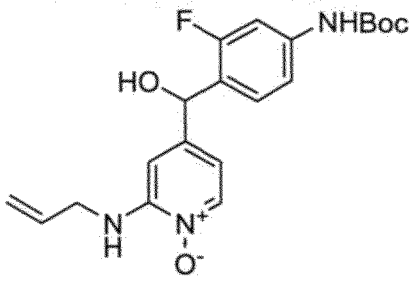
E) 1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidróxi) metil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87, 4-Aminofenil-(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il) metanol (6,0 mg, 0,02 mmol) foi convertido a 1-(4-((2-(3-(dimetilamino) propilamino)piridin-4-il)(hidróxi)metil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, ácido bis-trifluoroacético (6,1 mg, 43% de Produção). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,82 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,21-3,49 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,08 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 480,31 $(M + H)^+$.

Exemplo 89



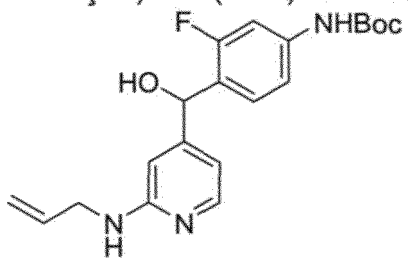
1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) 4-((2-(alilamino)piridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

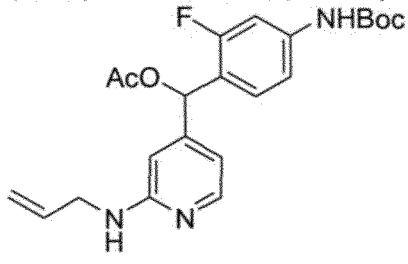
A uma solução de 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-

fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (Etapa C de Exemplo 87, 500 mg, 1,36 mmol) em EtOH (14 mL) foi adicionado alilamina (1,0 mL, 13,6 mmoles). A mistura foi aquecida a 80°C durante a noite. Após baixo resfriamento, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0%-15% de MeOH em DCM para fornecer 4-((2-(alilamino) piridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (440 mg, 83% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 390,19 $(M + H)^+$.



B) 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

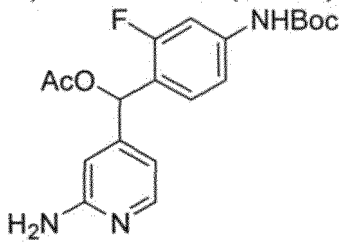
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa D de Exemplo 87, 4-((2-(alilamino)piridin-*N*-óxido-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (440 mg, 1,13 mmol) foi convertido a 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (400 mg, 95% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 374,33 $(M + H)^+$.



C) Acetato de (2-(Alilamino)piridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metila.

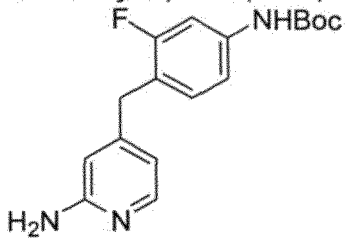
A uma solução de 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidróxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila (400 mg, 1,1 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados diisopropiletilamina (DIEA) (0,2 mL, 1,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (360 mg, 3,0 mmoles) e Ac_2O (0,29 mL, 3,0 mmoles). A mistura foi agitada durante a noite e em seguida aquecida até o refluxo durante 1 hora. Após baixo resfriamento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2

eluindo com 0% -100% de EtOAc em hexano para fornecer acetato de (2-(alilamino)piridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonila)-2-fluorofenil)metila (390 mg, 85% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 416,33 $(M + H)^+$.



D) Acetato de (2-Aminopiridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metila.

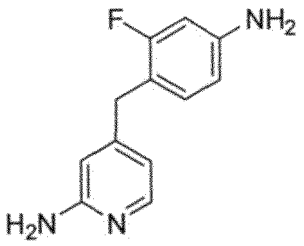
Uma solução de acetato de (2-(alilamino)piridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metila (380 mg, 0,91 mmol) em uma mistura de EtOH/H_2O (10: 1,40 mL) foi desgaseificada por meio de borbulhamento em uma solução de N_2 durante 1 hora. A uma mistura foi adicionado $Rh(PPh_3)_3Cl$ (80 mg, 0,09 mmol). A solução foi refluxada para remover o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2, seguido por purificação por HPLC preparativa, para fornecer acetato de (2-aminopiridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metila, sal de ácido trifluoroacético (185 mg, 42% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 376,26 $(M + H)^+$.



E) 4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila.

A uma solução de acetato de (2-aminopiridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metila como um sal de TFA (180 mg, 0,37 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado 10% de Pd/C (90 mg). A suspensão foi agitada sob atmosfera de H_2 durante 1 hora. O catalisador foi removido e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 3% de MeOH em DCM, para fornecer 4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butila como um sal de TFA (73 mg, 46% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 318,24 (M +

H)$^+$.



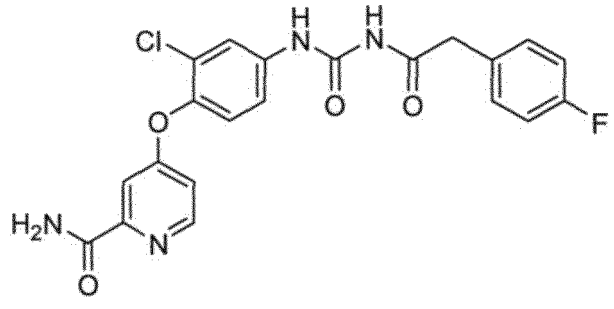
F) 4-(4-Amino-2-fluorobenzil)piridin-2-amina.

A uma solução de 4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil-carbamato de *terc*-butila como um sal de TFA (73 mg, 0,17 mmol) em DCM (4,0 mL) foi adicionado TFA (1,0 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente foi removido em vácuo para fornecer 4-(4-amino-2-fluorobenzil)piridin-2-amina, ácido bis-trifluoroacético (70 mg, 93% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 218,12 (M + H)$^+$.

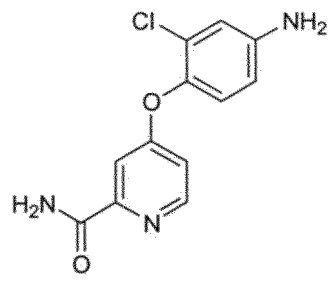
G) 1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87, 4-(4-Amino-2-fluorobenzil)piridin-2-amina como 2 Sal de TFA (19 mg, 0,042 mmol) foi convertido em 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético (19 mg, 88% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 397,26 (M + H)$^+$.

Exemplo 90

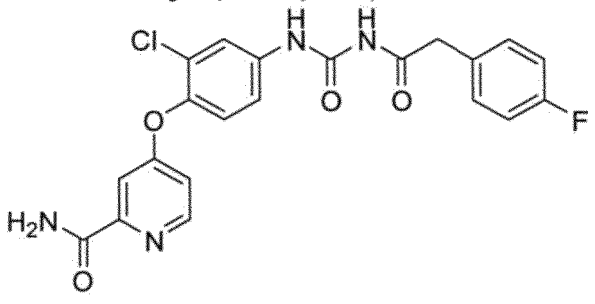


1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.



A) 4-(4-Amino-2-clorofenóxi)picolinamida

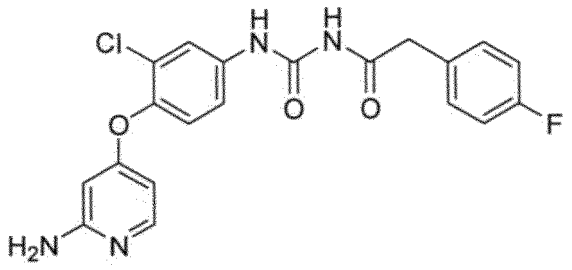
A uma solução de 4-amino-2-clorofenol (Aldrich, 430 mg, 3,0 mmoles) em DMF (2,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado KO*t*-Bu (352 mg, 3,2 mmoles). A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. A uma solução foram em seguida adicionados 4-cloro-picolinamida (468 mg, 3,0 mmoles) e K_2CO_3 (221 mg, 1,6 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 90°C durante a noite. Após baixo resfriamento, a suspensão foi diluída com 100 mL de EtOAc e 50 mL of H_2O. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (2 × 25 mL) e secada sobre $MgSO_4$, após a filtração e concentração, o sólido foi triturado com 50 mL de DCM. O sólido foi em seguida coletado e lavado com DCM (2 × 20 mL), EtOAc (5,0 mL) e secada para fornecer 4-(4-amino-2-clorofenóxi) picolinamida (320 mg, 40% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 264,12 / 266,07 $(M + H)^+$.



B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87, 4-(4-Amino-2-clorofenóxi)picolinamida (79 mg, 0,30 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (65 mg, 49% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 3,73 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 443,17 $(M + H)^+$.

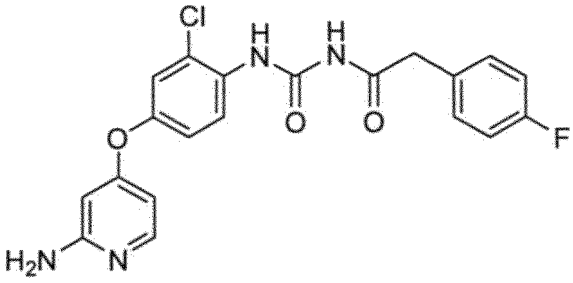
Exemplo 91



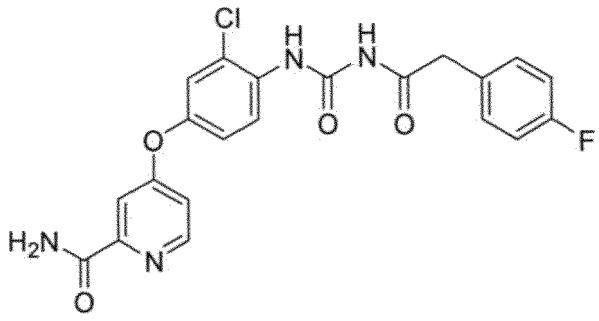
1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) uréia, sal de cloridrato.

A uma solução de 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (Exemplo 90, 27 mg, 0,06 mmol) em DMF (1,0 mL) foram adicionados H_2O (2,2 mg, 0,12 mmol), piridina (0,04 mL) e bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (Aldrich, 39 mg, 0,09 mmol) em temperatura ambiente. A solução foi deixada agitar durante a noite e em seguida foi purificada em HPLC preparativa para fornecer o produto desejado, que foi novamente convertido em cloridrato de 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (19 mg, 70% Produção) pela adição de solução de 1N de HCl (0,5 mL). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,80-7,95 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,70 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 415,16 $(M + H)^+$.

Exemplo 92



1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.



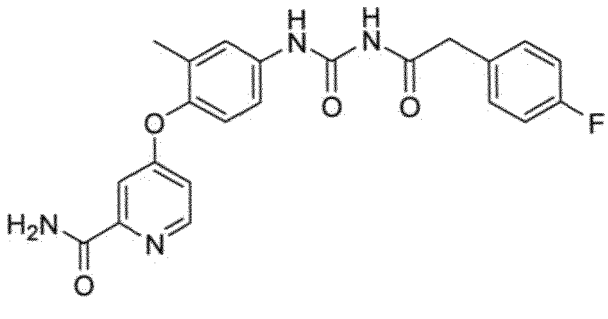
A) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 90, 4-(4-Amino-3-clorofenóxi)picolinamida (39 mg, 0,19 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (18 mg, 41% Produção) após purificação por HPLC preparativa. MS(ESI$^+$): *m/z* 443,13 / 445,14 $(M + H)^+$.

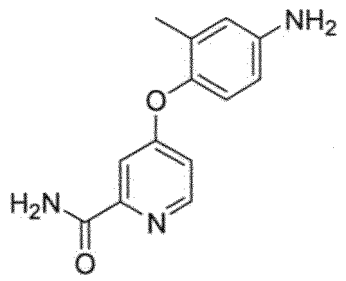
B) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela descrita para Exemplo 91, 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (18 mg, 0,04 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (10 mg, 55% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,88 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 6,13 (s, 1H), 3,76 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 415,18 / 417,17 $(M + H)^+$.

Exemplo 93



1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.



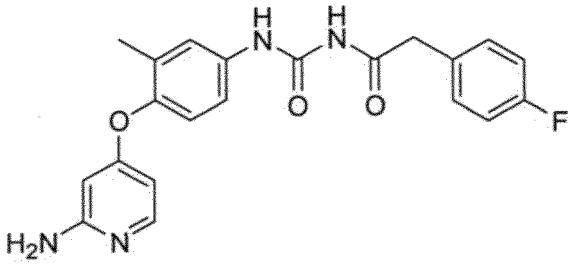
A) 4-(4-Amino-2-metilfenóxi)picolinamida.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 90, 4-Amino-2-metilfenol (246 mg, 2,0 mmoles) foi convertido em 4-(4-amino-2-metilfenóxi)picolinamida (230 mg, 47% Produção). MS (ESI$^+$): *m/z* 244,15 (M + H)$^+$.

B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87. 4-(4-Amino-2-metilfenóxi)picolinamida (48 mg, 0,2 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (35 mg, 41% Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06-7,12 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H);). MS(ESI$^+$): *m/z* 423,17 (M + H)$^+$.

Exemplo 94

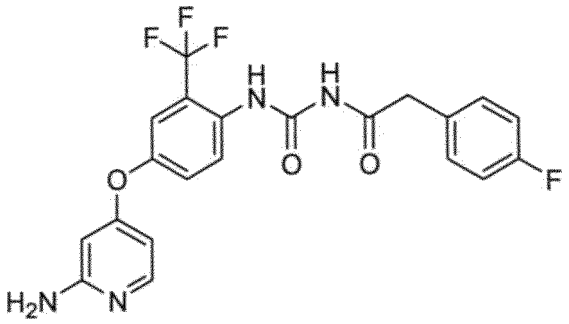


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia, sal de cloridrato.

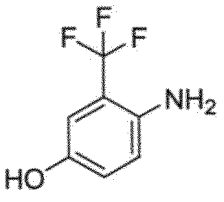
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 91, 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia (27 mg, 0,06 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato (24 mg, 88% Produção) após purificação por HPLC. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,0 Hz),

7,73 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 5,91 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 3,68 (s, 2H), 2,02 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 395,20 $(M + H)^+$.

Exemplo 95

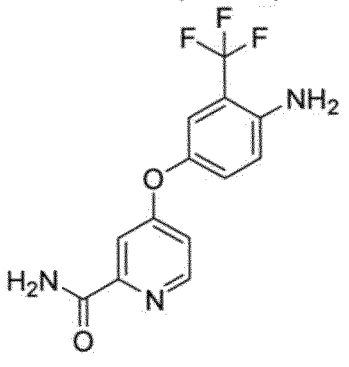


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 4-Amino-3-(trifluorometil)fenol

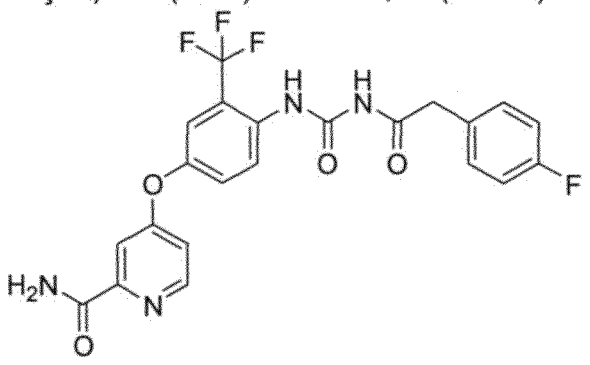
Uma solução de 4-nitro-3-(trifluorometil)fenol (Aldrich, 414 mg, 2,0 mmoles) em 10 mL de MeOH foi adicionado 10% de Pd/C (100 mg). A suspensão foi agitada sob atmosfera H_2 durante 12 horas e foi em seguida filtrada e concentrada em vácuo para fornecer 4-amino-3-(trifluorometil)fenol (350 mg, 95% Produção), que foi suficientemente pura para emprego na Etapa seguinte. MS(ESI$^+$): *m/z* 178,02 $(M + H)^+$.



B) 4-(4-Amino-3-(trifluorometil)fenóxi)picolinamida

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 90, 4-Amino-3-(trifluorometil)fenol (177 mg, 1,0 mmol) em DMF (2,0 mL) foi convertido em 4-(4-amino-3-(trifluorometil)fenóxi)picolinamida

(180 mg, 61% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 298,20 $(M + H)^+$.



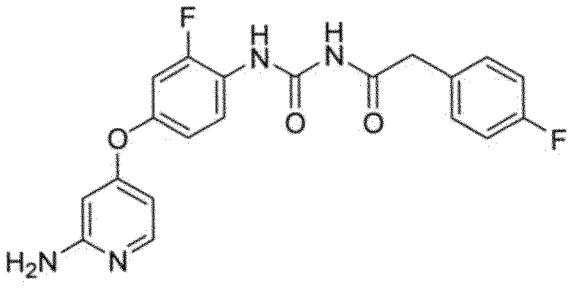
C) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87, 4-(4-Amino-3-(trifluorometil)fenóxi)picolinamida (30 mg, 0,1 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (30 mg, 63% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 477,12 $(M + H)^+$.

D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

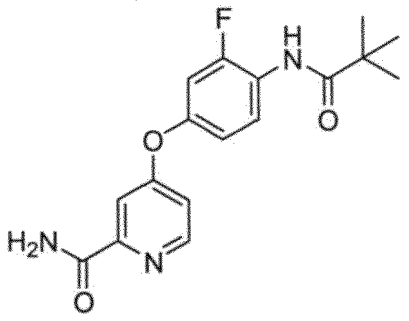
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 91, 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4 fluorofenil)acetil)uréia (26 mg, 0,055 mmol) em DMF (1,0 mL) foi convertido em 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia cloridrato (15 mg, 56% Produção) após purificação por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,88 (s, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 449,14 $(M + H)^+$.

Exemplo 96



1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)

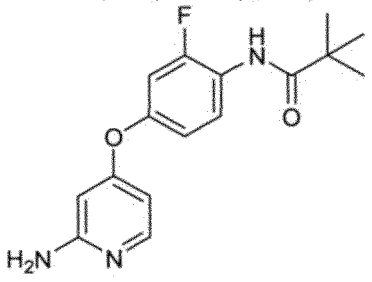
acetil) uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) 4-(3-flúor-4-pivalamidofenóxi)picolinamida.

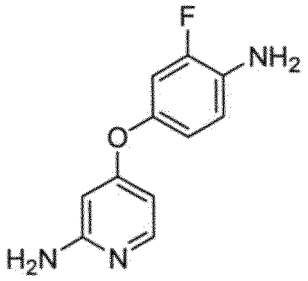
A uma solução de 4-amino-3-fluorofenol (Oakwood Products Inc., 252 mg, 2,0 mmoles) em NMP (4,0 mL) foram adicionados 4-cloropicolinamida (312 mg, 2,0 mmoles) e DIEA (0,3 mL). A solução foi aquecida a 250°C em um forno de microondas. Após baixo resfriamento, a solução foi diluída com H_2O e a solução foi extraída com EtOAc (3 × 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secada sobre $MgSO_4$, após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0-30% MeOH em DCM para fornecer uma fração contendo 4-(4-amino-3-fluorofenóxi)picolinamida (50% puro, detecção por HPLC-UV). MS(ESI$^+$): *m/z* 248,12 $(M + H)^+$.

A uma solução de 4-(4-amino-3-fluorofenóxi)picolinamida, obtido previamente da Etapa em THF (3,0 mL) e DCM (10,0 mL) foram adicionados 1 N de NaOH (5,0 mL) e cloreto de trimetilacetila (0,25 mL, 2 mmoles) em temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 2 horas e foi em seguida extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre $MgSO_4$, Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 eluindo com 0%-100% de EtOAc em hexano para fornecer 4-(3-flúor-4-pivalamidofenóxi)picolinamida (110 mg, 17% de Produção para duas Etapas). MS(ESI$^+$): *m/z* 332,18 $(M + H)^+$.



B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil)pivalamida.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 91, 4-(3-flúor-4-pivalamidofenóxi)picolinamida (110 mg, 0,33 mmol) em acetonitrilo (4 mL) foi convertido em *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil)pivalamida (70 mg, 70% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 304,21 (M + H)$^+$.



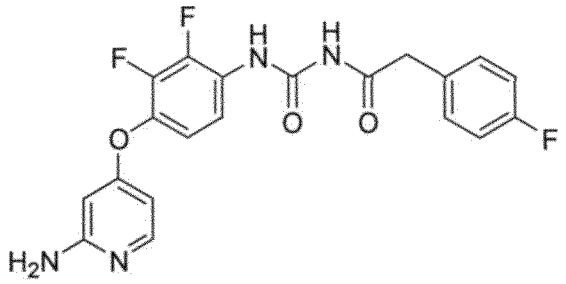
C) 4-(4-Amino-3-fluorofenóxi)piridin-2-amina.

Uma solução de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil) pivalamida (70 mg, 0,23 mmol) em 3 mL de MeOH foi adicionado 2 mL de 6 N de HCl. A mistura foi em seguida aquecida até o refluxo durante 48 horas. Após baixo resfriamento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por extração de sólido (cartucho de extração Waters Oasis®MCX) para fornecer 4-(4-amino-3-fluorofenóxi)piridin-2-amina (27 mg, 54% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 220,21 (M + H)$^+$.

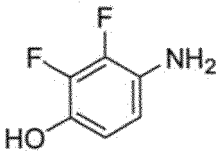
D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F de Exemplo 87, 4-(4-Amino-3-fluorofenóxi)piridin-2-amina (28 mg, 0,095 mmol) em THF (2,0 mL) foi convertido em ácido trifluoroacético de 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (23 mg, 47% Produção) após a purificação por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz), 7,70 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 6,11 (s, 1H), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 399,12 (M + H)$^+$.

Exemplo 97



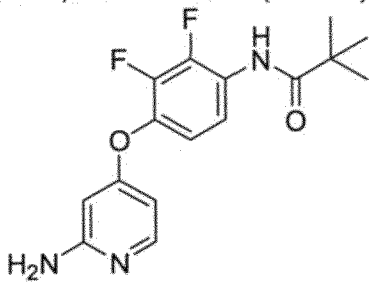
1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



A) 4-Amino-2,3-difluorofenol.

A uma solução de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzeno (Aldrich, 15,0 g, 84,7 mmoles) em DMF (25,0 mL) foram adicionados K_2CO_3 (17,6 g, 127,8 mmoles) e álcool benzílico (8,8 mL, 85,0 mmoles). A suspensão foi agitada durante a noite. A uma mistura de reação foi em seguida adicionado H_2O (100 mL) e a solução foi mantida a 4°C durante a noite. O precipitado foi em seguida coletado e lavado com H_2O para fornecer a mistura de dois isômeros (22,4 g) [1-(benzilóxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzeno e 2-(benzilóxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzeno em uma relação de 1:1].

A uma solução de [1-(benzilóxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzeno e 2-(benzilóxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzeno] (22,4 g, 84,5 mmoles) em EtOAc (20,0 mL) e MeOH (100,0 mL) foi adicionado 10% Pd/C (1,0 g). A suspensão foi agitada sob atmosfera de H_2 durante 12 horas. A suspensão foi em seguida filtrada e concentrada em vácuo para fornecer a mistura de dois isômeros (12,6 g) [4-amino-2,3-difluorofenol e 6-amino-2,3-difluorofenol em uma relação de 1:1]. MS(ESI$^+$): *m/z* 146,00 $(M + H)^+$.

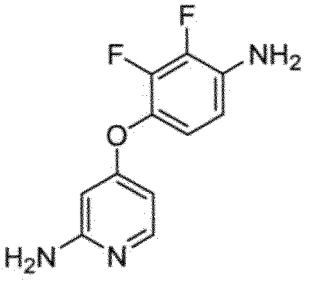


B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 90. A mistura de 4-amino-2,3-difluorofenol e 6-amino-2,3-difluorofenol (580 mg, 4,0 mmoles) em DMF (3,0 mL) foi convertida a uma mistura de 4-(4-amino-2,3-difluorofenóxi)picolinamida e 4-(6-amino-2,3-difluorofenóxi) picolinamida (300 mg). MS(ESI$^+$): *m/z* 266,13 (M + H)$^+$.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 96. A mistura de 4-(4-amino-2,3-difluorofenóxi)picolinamida e 4-(6-amino-2,3-difluorofenóxi)picolinamida (300 mg, 1,13 mmol) foi convertida em uma mistura de 4-(2,3-difluoro-4-pivalamidofenóxi)picolinamida e 4-(2,3-difluoro-6-pivalamidofenóxi)picolinamida (406 mg). MS(ESI$^+$): *m/z* 350,20 (M + H)$^+$.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 91, a mistura de 4-(2,3-difluoro-4-pivalamidofenóxi)picolinamida e 4-(2,3-difluoro-6-pivalamidofenóxi)picolinamida (400 mg) foi reagida com bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno para fornecer *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 24% Produção) após a purificação por HPLC preparativa. MS(ESI$^+$): *m/z* 322,23 (M + H)$^+$.



C) 4-(4-Amino-2,3-difluorofenóxi)piridin-2-amina.

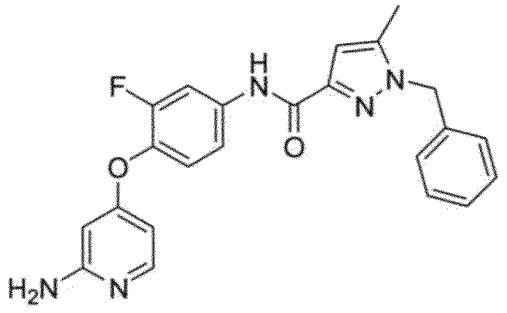
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 96, *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) foi convertido em 4-(4-amino-2,3-difluorofenóxi)piridin-2-amina (52 mg, 81% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 238,11 (M + H)$^+$.

D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

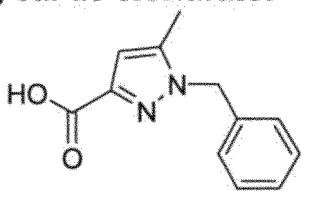
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa F

de Exemplo 87, 4-(4-Amino-2,3-difluorofenóxi)piridin-2-amina (24 mg, 0,10 mmol) em THF (3,0 mL) foi convertido em ácido trifluoroacético 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, (21 mg, 40% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,73 (s, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,20 (d,1H, *J* = 2,0 Hz), 3,75 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 417,10 (M + H)$^+$.

Exemplo 98



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-benzil-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida, sal de cloridrato.**



A) Ácido 1-Benzil-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

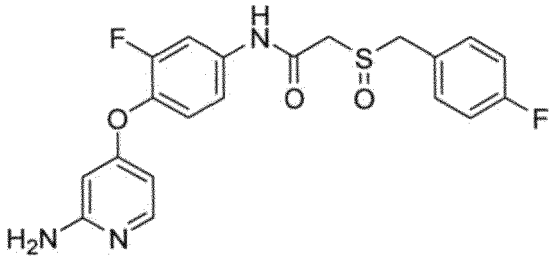
A uma solução de dicloridrato de 1-benzilidrazina (Aldrich, 0,98 g, 5,0 mmoles) em EtOH (30 mL) foram adicionados DIEA (2,0 mL) e 2,4-dioxopentanoato de etila (0,70 mL, 5,0 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1 N de NaOH (10 mL). A solução foi aquecida a 60°C durante 1 hora. Após baixo resfriamento, a solução foi extraída com DCM (3 × 50 mL). A camada aquosa foi neutralizada o pH 2,0 e em seguida foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre $MgSO_4$, foi filtrada e concentrada para fornecer ácido 1-benzil-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 92% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 217,12 (M + H)$^+$.

B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-benzil-5-me-

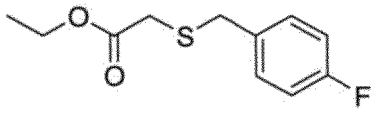
til-1*H*-pirazol-3-carboxamida, sal de cloridrato.

4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 25 mg, 0,11 mmol) foi acoplado com ácido 1-benzil-5-metil-1*H*-pirazole-3-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer cloridrato de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-benzil-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (10 mg, 20% Produção) após apurificação por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,8-7,98 (m, 3H), 7,00-7,65 (m, 9H), 6,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 418,21 $(M + H)^+$.

Exemplo 99

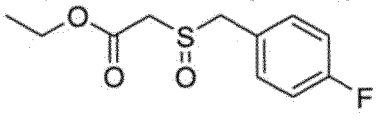


2-(4-Fluorobenzilsulfinil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato.



A) 2-(4-fluorobenziltio)acetato de etila.

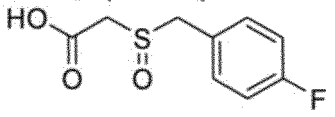
A uma solução de 2-mercaptoacetato de etila (Aldrich, 1,0 mL, 9,1 mmoles) em acetonitrila (10,0 mL) foram adicionados K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmoles) e 1-(bromometil)-4-fluorobenzeno (2,27 g, 12,0 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em SiO_2 para fornecer 2-(4-fluorobenziltio)acetato de etila (1,89 g, 91% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 251,08 $(M + H)^+$.



B) 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acetato de etila.

A uma solução de 2-(4-fluorobenziltio)acetato de etila (1,89 g, 8,29 mmoles) em DCM (20,0 mL) a -40°C foi adicionado Uma solução de *m*-

CPBA (77%, 1,86 g, 8,29 mmoles) em DCM (20,0 mL) em gotas. A solução foi agitada de -40°C para temperatura ambiente durante a noite. A solução foi então saciada com triamina de dietileno ligada a polímero. Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 para fornecer 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acetato de etila (2,0 g, 98% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 267,09 $(M + H)^+$.



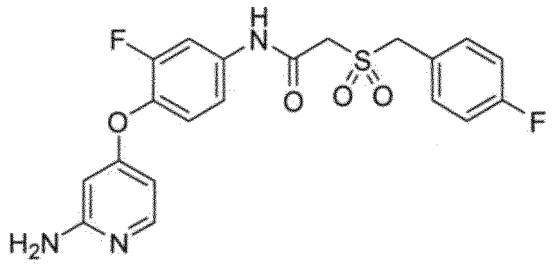
C) Ácido 2-(4-Fluorobenzilsulfinil)acético.

A uma solução de 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acetato de etila (1,60 g, 6,55 mmoles) em THF (10,0 mL) e MeOH (20,0 mL) foi adicionado 1 N NaOH (20,0 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida, a solução aquosa restante foi neutralizada com 1 N de HCl (25,0 mL). Ela foi extraída com EtOAc (3 × 100 mL) e a camada orgânica combinada foi secada sobre $MgSO_4$, a solução foi em seguida filtrada e concentrada em vácuo para fornecer ácido 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acético (1,25 g, 88% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 217,05 $(M + H)^+$.

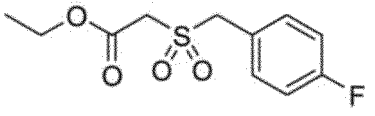
D) 2-(4-Fluorobenzilsulfinil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato.

4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina dicloridrato (Composto B de Exemplo 24, 29 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com ácido 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acético (22 mg, 0,1 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer 2-(4-fluorobenzilsulfinil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato (17 mg, 37% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,85 (m, 3H), 7,39 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,70 (m, 1H), 6,13 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 13,0 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 418,26 $(M + H)^+$.

Exemplo 100

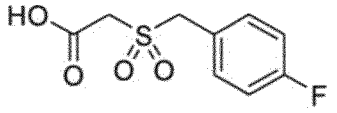


2-(4-Fluorobenzilsulfonil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato.



A) 2-(4-fluorobenzilsulfonil)acetato de etila.

A uma solução de 2-(4-fluorobenzilsulfinil)acetato de etila (370 mg, 1,52 mmol) em DCM (5,0 mL) foi adicionado *m*-CPBA (77%, 450 mg, 2,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e foi então saciada com triamida de dietileno ligada a polímero (1,5 g). A mistura de reação foi filtrada e concentrada em vácuo para fornecer 2-(4-fluorobenzilsulfonil)acetato de etila (360 mg, 91% de Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 283,10 $(M + H)^+$.



B) Ácido 2-(4-Fluorobenzilsulfonil)acético.

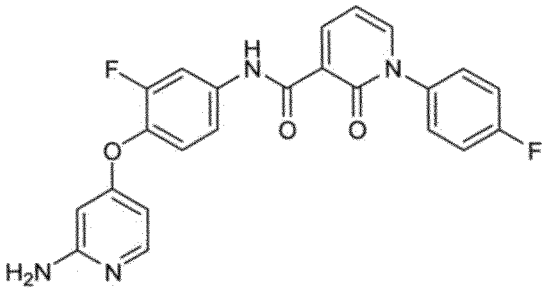
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 99, 2-(4-fluorobenzilsulfonil)acetato etila (340 mg, 1,31 mmol) foi convertido em ácido 2-(4-fluorobenzilsulfonil)acético (270 mg, 81% Produção). MS(ESI$^+$): *m/z* 255,05 $(M + H)^+$.

C) 2-(4-Fluorobenzilsulfonil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato.

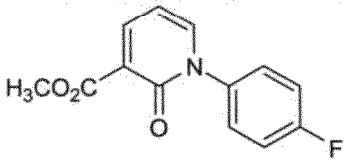
4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina dicloridrato (50 mg, 0,17 mmol) foi acoplado com ácido 2-(4-fluorobenzilsulfonil)acético (33 mg, 0,14 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer 2-(4-fluorobenzilsulfonil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal de cloridrato (30 mg, 45% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,0 Hz),

7,80-7,90 (m, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,26 (t, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,14 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,27 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 434,15 $(M + H)^+$.

Exemplo 101



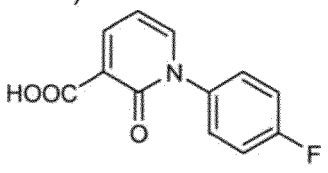
***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**



A) 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila.

A uma solução de 2-oxo-2*H*-piran-3-carboxilato de metila (Aldrich, 2,31 g, 15 mmoles) em THF (40 mL) e DMF (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 4-fluoroanilina (1,67 g, 15 mmoles), e a mistura de reação foi agitada durante 2,5 horas. A precipitação sólida foi observada. Ao intermediário de aduzido de 4-fluoroanilina por meio de adição de Michael obtida *in situ* foi adicionado EDCI.HCl (3,85 g, 20 mmoles) e DMAP (120 mg) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A uma mistura de reação foram adicionados 1N HCl aquosa (50 mL) e EtOAc (150 mL), a camada de EtOAc foi separada, e a camada aquosa foi lavada com EtOAc (150 mL), a camada de EtOAc combinada foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo para obter o material semi-sólido (~4,4 g). A este produto bruto foram adicionados éter (100 mL) e metanol (15 mL), agitado, e o sólido foi filtrada para obter o produto sólido indesejado (870 mg). A solução filtrada foi concentrada para obter um produto bruto semi-sólido desejado (2,95 g, bruto 80%) que foi puro o suficiente para emprego na Etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN

(DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,32 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 3,89 (s, 3H); MS(ESI$^+$) m/z 248,2 $(M + H)^+$.



B) Ácido 1-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico.

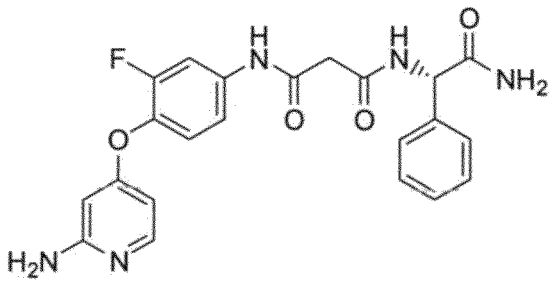
Uma mistura de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila (cru 2,45 g, 12 mmoles) e 6 N de NaOH aquosa (2,5 mL) em metanol (60 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A uma mistura de reação foi adicionado HCl concentrado (1 mL) lentamente com agitação em temperatura ambiente, e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com pequena quantidade água e secado para obter o produto ácido desejado (2,1 g) como um sólido amarelo. A solução filtrada foi concentrada em vácuo. O resíduo foi misturado com água (50 mL) e lavado com EtOAc (2 × 130 mL). As camadas de EtOAc foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com uma pequena quantidade de éter para obter a 2ª coleta do produto (195mg, total 2,30 g, 82%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,47 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 8,19 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,42 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 7,1 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 234,2 $(M + H)^+$.

C) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.

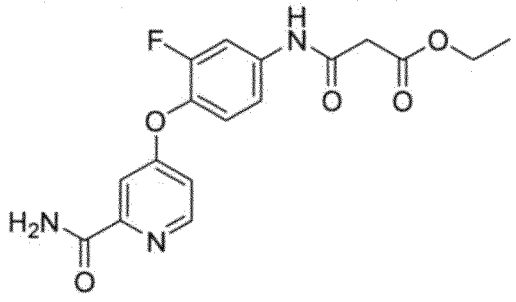
4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 58 mg, 0,20 mmol) foi acoplado com ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (47 mg, 0,20 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato (22 mg, 23% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,40-

7,60 (m, 6H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (d, 1H, J = 2,5 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 435,18 (M + H)$^+$.

Exemplo 102

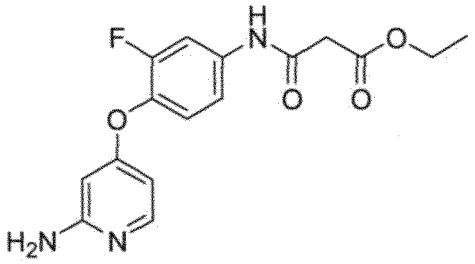


(*S*)-*N*^{1}-(2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato.



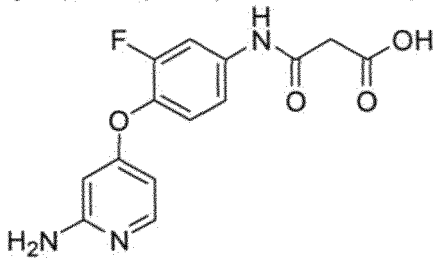
A) 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila.

A uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (Composto B' de Exemplo 24, 1,0 g, 4,0 mmoles) em DMF (10,0 mL) foram adicionados DIEA (2,0 mL) e 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (Aldrich, 0,75 mL, 6,0 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e mais 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (0,20 mL, 1,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas e foi em seguida diluída com EtOAc (200 mL). Ela foi lavada com H_2O e salmoura e em seguida secada sobre $MgSO_4$. Após a filtração e concentração, O resíduo foi triturado com DCM e filtrado para fornecer 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (900 mg, 62% Produção). MS(ESI$^+$) m/z 362,28 (M + H)$^+$.



B) 3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxo-propanoato de etila.

Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa A de Exemplo 91, 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxo-propanoato de etila (900 mg, 2,5 mmoles) em DMF (10,0 mL) foi convertido em 3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (710 mg, 86% de Produção). MS(ESI$^+$) m/z 334,26 $(M + H)^+$.



C) Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico.

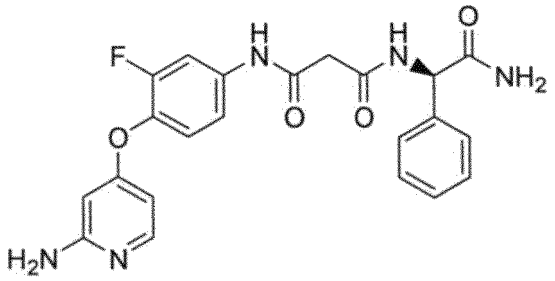
Preparado de maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 99, 3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (700 mg, 2,10 mmoles) foi convertido em ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (630 mg, 98% Produção). MS(ESI$^+$) m/z 306,20 $(M + H)^+$.

D) (S)-*N*^{1}-(2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato.

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com cloridrato de (*S*)-2-amino-2-fenilacetamida (Acros, 28 mg, 0,15 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer (*S*)-*N*^{1}-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato (25 mg , 53% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,77 - 7,90 (m, 4H), 7,20 - 7,45

(m, 8H), 6,70 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,39 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,48 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 3,41 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 438,26 $(M + H)^+$.

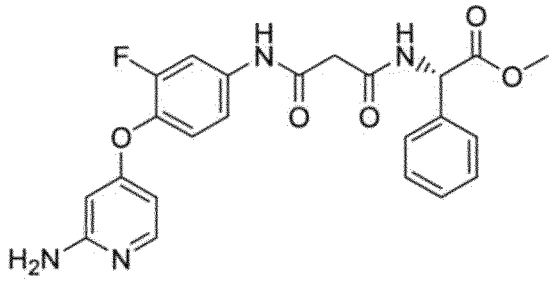
Exemplo 103



(*R*)-*N*^{1}-(2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato.

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com cloridrato de (*R*)-2-amino-2-fenilacetamida (Bachem, 28 mg, 0,15 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer (*R*)-*N*^{1}-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal de cloridrato (14 mg, 30% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,75 - 7,88 (m, 4H), 7,20 - 7,43 (m, 8H), 6,66 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,45 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 3,37 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 438,23 $(M + H)^+$.

Exemplo 104

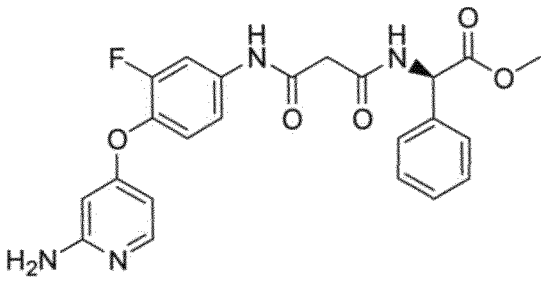


2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de (*S*)-Metila, sal de cloridrato.

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com cloridrato de (*S*)-metil 2-amino-2-fenilacetato (Aldrich, 30 mg, 0,10 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para

fornecer 2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metila, sal de cloridrato (21 mg, 43% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,75-7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 7H), 6,72 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,12 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 453,26 (M + H)$^+$.

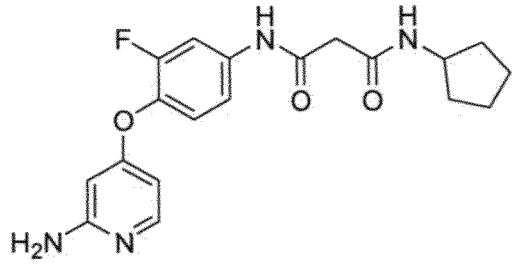
Exemplo 105



2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de (*R*)-Metila, sal de cloridrato

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com 2-amino-2-fenilacetato, sal de cloridrato de (*R*)-metila (Aldrich, 30 mg, 0,10 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer 2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de (*R*)-metila, sal de cloridrato (25 mg, 51% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,03 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,77 - 7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 7H), 6,71 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 6,12 (s, 1H), 5,44 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 453,29 (M + H)$^+$.

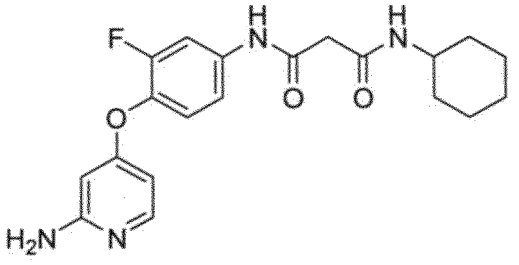
Exemplo 106



***N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-ciclopentilmalonamida, sal de cloridrato.**

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com ciclopentanamina (Aldrich, 17 mg, 0,2 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer *N*^{1}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-ciclopentilmalonamida, sal de cloridrato (18 mg, 44% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,77-7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 373,30 (M + H)$^+$.

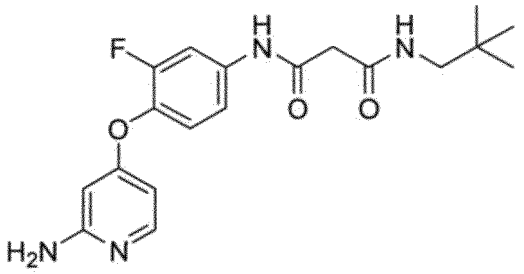
Exemplo 107



***N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-cicloexilmalonamida, sal de cloridrato.**

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com cicloexanamina (Aldrich, 20 mg, 0,2 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer *N*^{1}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-cicloexilmalonamida, sal de cloridrato (22 mg, 52% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 14,00 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,88 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,14 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 3,54 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,15 - 1,25 (m, 5H); MS(ESI$^+$) m/z 387,32 (M + H)$^+$.

Exemplo 108

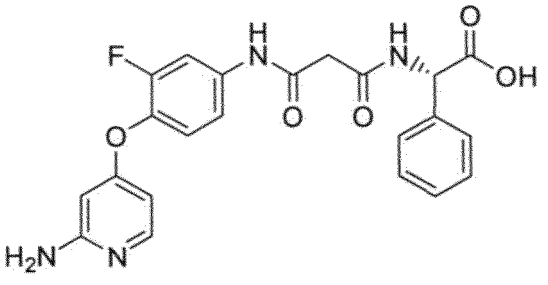


***N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-*N*^{3}-neopentilma-**

lonamida, sal de cloridrato.

Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto C de Exemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) foi acoplado com 2,2-dimetilpropan-1-amina (Aldrich, 12 mg, 0,2 mmol) de uma maneira similar àquela que é descrita na Etapa C de Exemplo 1 para fornecer N^1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-N^3-neopentilmalonamida, sal de cloridrato (13 mg, 32% Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,87 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,13 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,34 (s, 2H), 2,91 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 0,84 (s, 9H); MS(ESI$^+$) m/z 375,32 $(M + H)^+$.

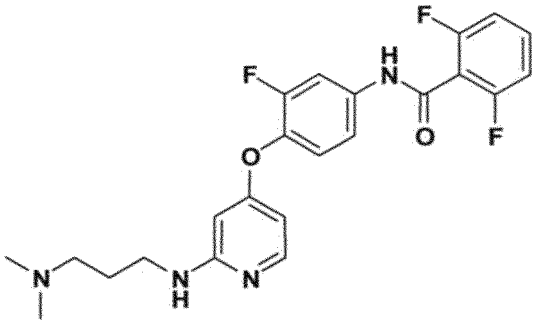
Exemplo 109



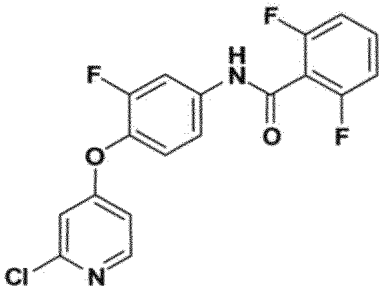
Ácido (*S*)-2-(3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacético, sal de cloridrato

Seguindo um procedimento similar aquele que é descrito na Etapa C de Exemplo 99, cloridrato de 2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metila (Composto D de Exemplo 102, 14 mg, 0,028 mmol) foi hidrolisado para fornecer ácido (*S*)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacético, sal de cloridrato (13 mg, 97% de Produção). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 7,70 (s, 2H), 7,41 (m, 8H), 6,69 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,42 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 439,27 $(M + H)^+$.

Exemplo 110



***N*-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal de cloridrato.**



A) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida.

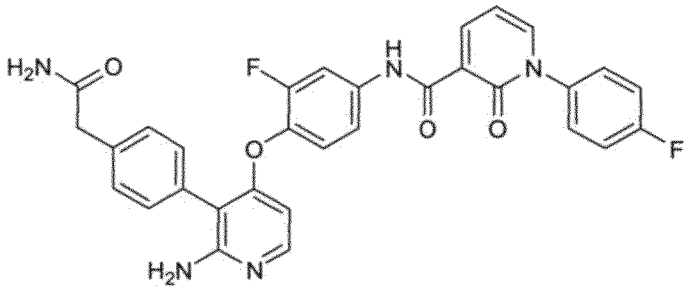
Uma solução de 4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorobenzenamina (Composto B de Exemplo 20, 64 mg, 0,27 mmol), THF (1 ml), Et_3N (100 µL) foi tratada em gotas com cloreto de 2,6-difluorobenzoíla (Aldrich, 33 µL, 0,27 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi dividida entre EtOAc e $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase de EtOAc foi separada, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (102 mg, 100%) como um sólido branco. MS(ESI$^+$): *m/z* 418,18 $(M + H)^+$.

B) *N*-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal de cloridrato.

Uma mistura de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida (70 mg, 0,19 mmol), 3-(dimetilamino)propilamina (44 mL, 0,35 mmol), Cs_2CO_3 (85 mg, 0,26 mmol) e CuCl (17 mg, 0,17 mmol) em um frasconete de tampa de rosca foi purgado com N_2, NMP e 2,2,6,6,-tetrametil-3,5-heptanodiona (31 mg, 0,17 mmol) foram adicionados a uma mistura que foi em seguida aquecida a 120°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada,

dividida entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase EtOAc foi separada, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. A purificação do resíduo por HPLC preparativa (Coluna C) e conversão no sal de cloridrato foram realizadas de maneira similar à Etapa D de Exemplo 33 para fornecer o composto do título (7 mg, 7%) como um sólido esbranquiçado. MS(ESI$^+$): *m/z* 517,37 $(M + H)^+$.

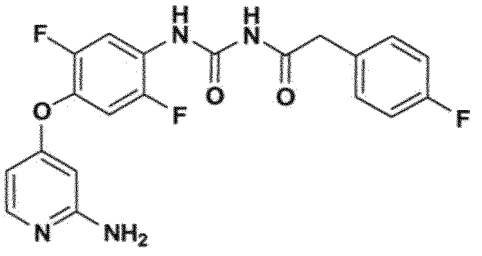
Exemplo 111



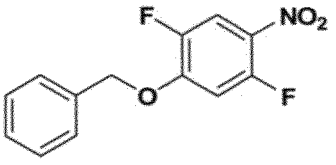
***N*-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

Uma solução de 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (Composto C de Exemplo 78, 18 mg, 0,05 mmol) em DMF (1,5 mL) foi tratada com ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101, 11 mg, 0,05 mmol), DIPEA (10 µL, 0,06 mmol) e TBTU (19 mg, 0,06 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Coluna A) para fornecer o composto do título como um sal de TFA. O sal de TFA foi dissolvido em MeOH anidro e tratado com 1 M HCl / Et_2O a 0°C e agitado durante 5 minutos. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (15 mg, 47%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, *J* = 2,2, 7,1 Hz), 8,13 (dd, 1H, *J* = 2,2, 6,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,6 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 10H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H, *J* = 7,2, 7,2 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,95 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 568,23 $(M + H)^+$.

Exemplo 112

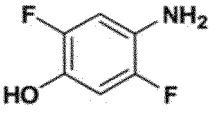


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)uréia, sal de ácido clorídrico.



A) 1-((2,5-Difluoro-4-nitrofenóxi)metil)benzeno

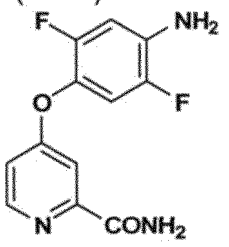
Uma mistura de 2,4,5-trifluoronitrobenzeno (5,4 g, 30,8 mmoles), álcool benzílico (3,2 mL, 30,8 mmoles) e carbonato de potássio (6,4 g, 46,1 mmoles), em DMF (20 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas. Água (60 mL) foi adicionada e a mistura foi resfriada a 4°C durante 24 horas. O precipitado resultante foi filtrado, enxagüado com água e secado em vácuo para fornecer o produto (7,5 g, 92%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 5H), 6,85 - 6,90 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).



B) 4-Amino-2,5-difluorofenol

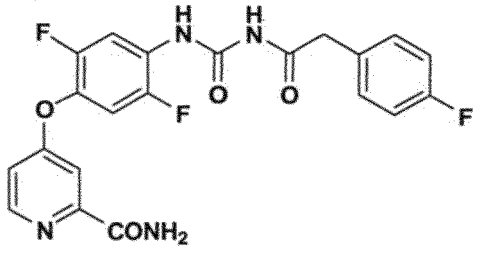
A um frasco carregado com 1-((2,5-difluoro-4-nitrofenóxi) metil)benzeno (4,1 g, 15,6 mmoles), que foi seqüencialmente evacuado e em seguida purgado com nitrogênio três vezes, foi adicionado paládio sob carbono a 10% (0,40 g). Para os sólidos, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado metanol anidro (100 mL). A mistura foi em seguida agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 16 horas. O nitrogênio foi borbulhado através da mistura de reação durante trinta minutos, antes a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite®, que foi em seguida enxaguada com metanol. O filtrado foi concentrado em vácuo, em seguida azeotropado com tolueno para fornecer o composto do título como um sólido marrom escuro (2,2 g, 99%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,05 (br s, 1H), 6,53-6,65 (m, 2H),

4,68 (s, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 146 $(M+H)^+$.



C) 4-(4-Amino-2,5-difluorofenóxi)picolinamida.

Para a mistura de Hidreto de potássio (30-35% dispersão em óleo mineral, 1,9 g, 13,9 mmoles) em DMF (30 mL) foi adicionado 4-amino-2,5-difluorofenol (1,7 g, 11,6 mmoles) como uma solução em DMF (5 mL). Após uma hora de agitação em temperatura ambiente, 4-cloropicolinamida (1,8 g, 11,6 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 100°C durante 135 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente , extingüida com cloreto de lítio aquoso a 10% e em seguida extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *em vácuo*. O sólido resultante foi dividido entre clorofórmio e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *em vácuo* para um sólido (3,0 g, 98%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,57 (m, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,37 - 7,38 (m, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 6,74-6,80 (m, 1H), 5,62 (s, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 266 $(M+H)^+$.



D) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

Para uma mistura homogênea mistura de 4-(4-amino-2,5-difluorofenóxi)picolinamida (0,15 g, 0,57 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,57 mmol). A mistura foi agitada durante dois minutos em temperatura ambiente antes o isocianato de 2-(4-fluorofenil) acetila (Composto D de Exemplo 11, 0,36 M em tolueno, 2,0 mL, 0,72 mmol)

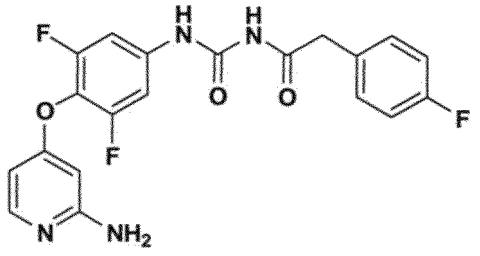
foi adicionado. Após 3,5 horas, o isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila (0,36 M em tolueno, 2,0 mL, 0,72 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação. Após mais duas horas, o isiocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila (0,36 M em tolueno, 2,0 mL, 0,72 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação. A mistura foi em seguida agitada durante 16 horas antes de ser concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com Et_2O e sonicação e o sólido branco resultante foi removido por filtração. O sólido foi tratado com Et_2O e sonicação mais duas vezes antes da filtragem a vácuo fornece um sólido branco (0,23 g, 91%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,12 - 7,44 (m, 6H), 3,77 (s, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 445 $(M+H)^+$.

E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)uréia, sal de ácido clorídrico.

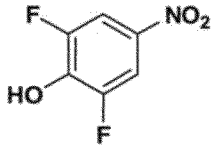
Bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (Aldrich, 0,18 g, 0,42 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)uréia (0,13 g, 0,30 mmol), água (0,01 mL, 0,60 mmol) e piridina (0,05 mL, 0,66 mmol) em DMF (2 mL) em temperatura ambiente. Após dez minutos, DMF adicional (2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi em seguida agitada durante 16 horas antes de ser concentrada *em vácuo* para aproximadamente metade de seu volume original. A mistura resultante foi dividida entre 6 N HCl e Et_2O, a solução aquosa extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas descartadas. A camada aquosa foi neutralizada com $NaHCO_3$(aq) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 0-5% MeOH em $CHCl_3$) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (1 mL), resfriado a 0 °C e tratado com HCl (4 N em dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmoles). A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante uma hora, antes de ser liofilizada para fornecer o composto do título (73 mg, 53%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,54 (br s, 1H), 11,35 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,35-7,39 (m,

2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,72-6,74 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,78 (s, 2H); HRMS(ESI$^+$): 417,1175 $(M+H)^+$ calculada., 417,1187 $(M+H)^+$ encontrado.

Exemplo 113

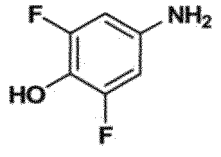


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



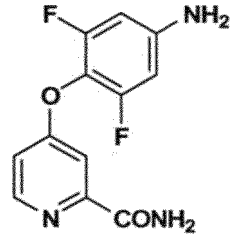
A) 2,6-Difluoro-4-nitrofenol

2,6-Difluorofenol (10,0 g, 76,9 mmol) foi convertido no composto do título (12,7 g, 94%) de uma maneira similar às condições descritas por Kirk e outro, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 1253, ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 12,15 (br s, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H).



B) 4-Amino-2,6-difluorofenol.

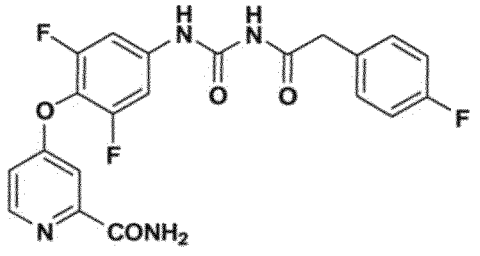
2,6-Difluoro-4-nitrofenol (2,1 g, 12,1 mmoles) foi convertido no composto do título (1,7 g, 99%) de uma maneira similar àquela descrita por Demopoulos e outro, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2706, MS(ESI$^+$) *m/z* 146 $(M+H)^+$.



C) 4-(4-Amino-2,6-difluorofenóxi)picolinamida

4-Cloropicolinamida (0,47 g, 3,0 mmoles) foi convertido no composto do título (0,23 g, 29%) de uma maneira similar a uma preparação de

Composto C de Exemplo 112, exceto que 4-amino-2,6-difluorofenol (0,44 g, 3,0 mmoles) foi empregado em lugar de 4-amino-2,5-difluorofenol. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,60 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,22 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 2H), 5,94 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 266 $(M+H)^+$.



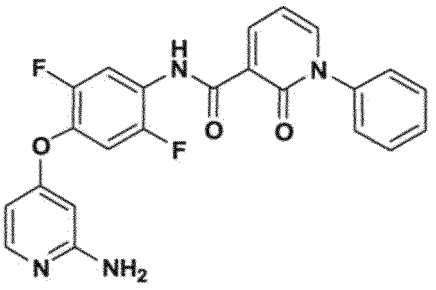
D) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia.

4-(4-Amino-2,6-difluorofenóxi)picolinamida (104 mg, 0,39 mmol) foi convertido no composto do título (91 mg, 52%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto D de Exemplo 112, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,11 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 3,69 (s, 2H); HRMS(ESI$^+$), 445,1124 $(M+H)^+$ calculada., 445,1117 $(M+H)^+$ encontrado.

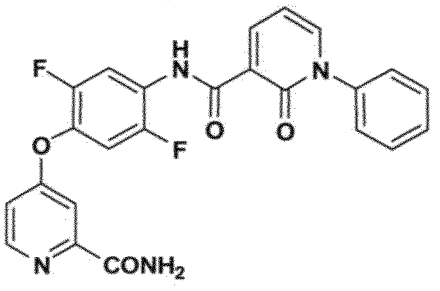
E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia (87 mg, 0,20 mmol) foi convertido no composto do título de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, exceto que o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (YMC S10 ODS, 30 x 500mm, gradiente de 30 minutos de 58% a 90% metanol aquoso com 0,1%TFA). As frações apropriadas foram combinadas e liofilizadas para fornecer o composto do título (23 mg, 22%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,62 - 7,72 (m, 4H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 6,68 - 6,70 (m, 1H), 6,17 - 6,18 (m, 1H), 3,69 (s, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 417 $(M+H)^+$.

Exemplo 114



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido clorídrico.**



A) 4-(2,5-Difluoro-4-(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)-fenóxi)picolinamida

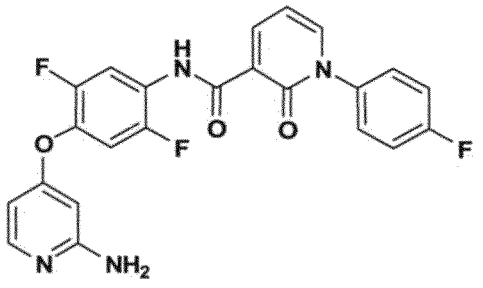
A uma mistura homogênea de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto C de Exemplo 57, 43 mg, 0,20 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado hidrato de 1-hidróxi-benzotriazol (22 mg, 0,16 mmol). A mistura foi agitada até tornar-se homogênea antes do hidreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (102 mg, 0,53 mmol) ser adicionado. Após dois minutos, 4-(4-amino-2,5-difluorofenóxi)picolinamida (Composto C de Exemplo 112, 53 g, 0,20 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada, em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação foi em seguida aquecida para 40°C e agitada durante 143 horas adicionais. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc e 10% LiCl (aq). A camada orgânica foi lavada duas vezes com LiCl a 10% (aq), em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 1:3 hexano / EtOAc) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (45 mg, 49%). MS(ESI$^+$) *m/z* 463 $(M+H)^+$.

B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido clorídrico.

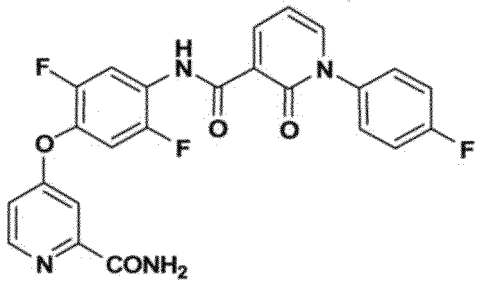
4-(2,5-Difluoro-4-(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)-

fenóxi)picolinamida (45 mg, 0,10 mmol) foi convertido no composto do título (19 mg, 40%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,40 (br s, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,53-8,57 (m, 2H), 8,12-8,13 (m, 1H), 7,92-7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 5H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,19 (s, 1H); HRMS(ESI$^+$), 435,1269 (M+H)$^+$ calculada., 435,1258 (M+H)$^+$ encontrado.

Exemplo 115



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido clorídrico.**



A) 4-(2,5-Difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)picolinamida

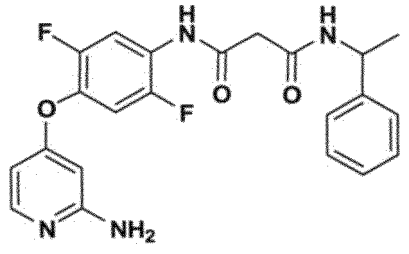
A uma mistura homogênea de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101, 50 mg, 0,21 mmol) e 4-(4-amino-2,5-difluorofenóxi)picolinamida (Composto C de Exemplo 112, 69 mg, 0,26 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado DIPEA (0,05 mL, 0,26 mmol) e hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-bis(tetrametileno)-urânio (TBTU) (83 mg, 0,26 mmol). A solução resultante foi agitada durante 18 horas antes de ser extingüida com LiCl a 10% (aq). A mistura foi dividida entre EtOAc e LiCl a 10% (aq.), as camadas separadas, e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com LiCl a 10% (aq.), em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 1:3 he-

xano / EtOAc) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (22 mg, 22%). MS(ESI$^+$) *m/z* 481 (M+H)$^+$.

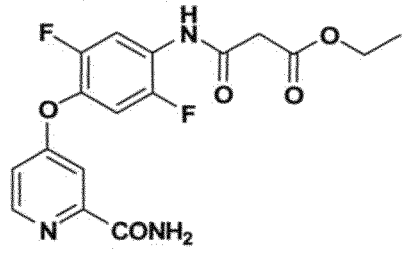
B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido clorídrico.

4-(2,5-Difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)picolinamida (22 mg, 0,04 mmol) foi convertido no composto do título (21 mg, 95%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,71 (br s, 1H), 12,43 (s, 1H), 8,48-8,57 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 3H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,10 (s, 1H); HRMS(ESI$^+$), 453,1175 (M+H)$^+$ calculada., 453,1168 (M+H)$^+$ encontrado.

Exemplo 116

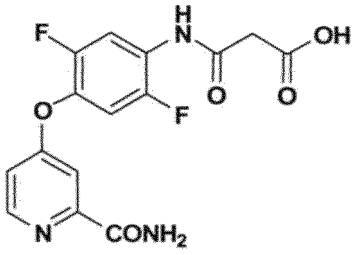


(±)-*N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-*N*^{3}-(1-feniletil)malonamida, sal de ácido clorídrico.



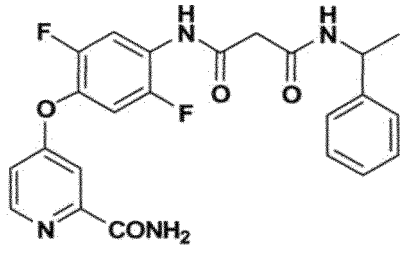
A) 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila.

4-(4-Amino-2,5-difluorofenóxi)picolinamida (Composto C de Exemplo 112, 1,0 g, 3,9 mmoles) foi convertido no composto do título (320 mg, 22%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto A de Exemplo 102, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,14-8,17 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 4,12 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,60 (s, 2H), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS(ESI$^+$) *m/z* 380 (M+H)$^+$.



B) Ácido 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanóico.

A uma mistura heterogênea de 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (305 mg, 0,80 mmol) em MeOH (8 mL) foi adicionado 1 M de NaOH aquoso (1,70 mL, 1,70 mmol). Após uma hora de agitação, a mistura foi acidificada com 1N de HCl aquoso (5 mL). A reação foi extraída com EtOAc antes as camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (317 mg) que foi empregado sem outra purificação. HRMS (ESI^+), 352,0745 $(M+H)^+$ calculada., 352,0752 $(M+H)^+$ encontrado.



C) (±)-4-(2,5-Difluoro-4-(3-oxo-3-(1-feniletilamino)propanamido)-fenóxi)picolinamida.

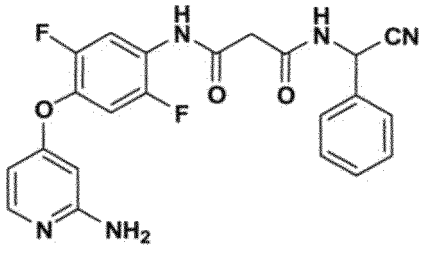
A uma mistura homogênea de ácido 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanóico (89 mg, 0,25 mmol) e (±)-1-fenil-etanamina (Aldrich, 0,05 mL, 0,38 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado DIPEA (0,07mL, 0,38 mmol) e hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilene)urânio (TBTU) (121 mg, 0,38 mmol). A solução resultante foi agitada durante 15 horas antes de ser extingüida com LiCl a 10% (aq). A mistura foi dividida entre EtOAc e 10% LiCl (aq), as camadas separadas, e a camada aquosa extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com LiCl a 10% (aq), em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-

gel (eluindo com 1:3 hexano / EtOAc) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (42 mg, 37%). HRMS(ESI$^+$), 455,1532 $(M+H)^+$ calculada., 455,1528 $(M+H)^+$ encontrado.

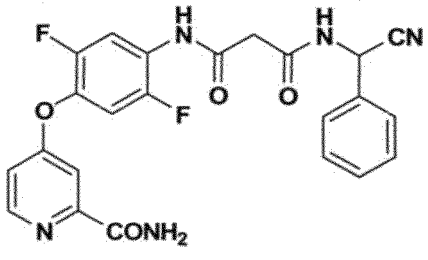
D) (±)-*N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-*N*^{3}-(1-fenil-etil)malonamida, sal de ácido clorídrico.

(±)-4-(2,5-Difluoro-4-(3-oxo-3-(1-feniletilamino)propanamido) fenóxi)-picolinamida (41 mg, 0,09 mmol) foi convertido no composto do título (26 mg, 62%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,21 - 6,22 (m, 1H), 4,93 - 4,96 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (d, 3H, J = 7,0 Hz); HRMS(ESI$^+$), 427,1582 $(M+H)^+$ calculada, 427,1574 $(M+H)^+$ encontrado.

Exemplo 117



(±)-*N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-*N*^{3}-(ciano (fenil)-metil)malonamida, sal de ácido trifluoroacético.



A) (±)-4-(4-(3-(Ciano(fenil)metilamino)-3-oxopropanamido)-2,5-difluorofenóxi)picolinamida.

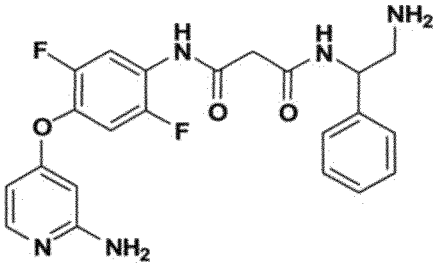
Ácido 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanóico (Composto B de Exemplo 116, 70 mg, 0,20 mmol) foi convertido no composto do título (67 mg, 72%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto C de Exemplo 116, exceto que cloridrato de (±)-2-amino-2-fenilacetonitrila (Aldrich, 47 mg, 0,28 mmol) foi empregado em vez

de (±)-1-feniletanamina. MS(ESI$^+$) *m/z* 466 $(M+H)^+$.

B) (±)-*N*1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-*N*3-(ciano-(fenil)metil)malonamida, sal de ácido trifluoroacético.

(±)-4-(4-(3-(Ciano(fenil)metilamino)-3-oxopropanamido)-2,5-diflúor-fenóxi)picolinamida (65 g, 0,14 mmol) foi convertido no composto do título de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, exceto que o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (YMC S10 ODS, 30 x 500mm, gradiente de 30 minutos de 34% a 90% de metanol aquoso com 0,1% de TFA). As frações apropriadas foram combinadas e liofilizadas para fornecer o composto do título (38 mg, 49%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, *J* = 7,63 Hz), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,86 (br s, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 5H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,20-6,22 (m, 2H), 3,55 (m, 2H); HRMS(ESI$^+$), 438,1378 $(M+H)^+$ calculada., 438,1374 $(M+H)^+$ encontrado.

Exemplo 118

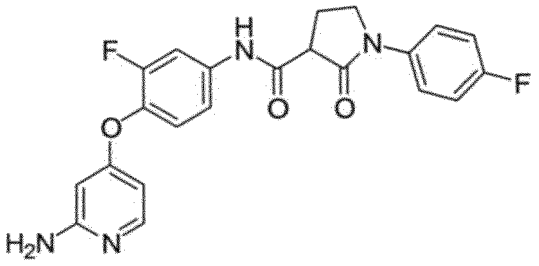


(±)-*N*^{1}-(2-Amino-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)malonamida, sal de ácido bistrifluoroacético.

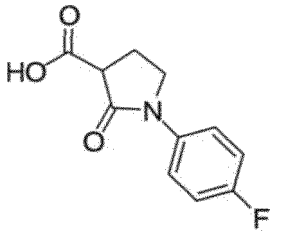
(±)-*N*^{1}-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)-*N*^{3}-(ciano (fenil)-metil)malonamida, sal de ácido trifluoroacético (Composto B de Exemplo 117, 21 mg, 0,04 mmol) foi convertido no composto do título de uma maneira similar às condições descritas por Campiani, e outro, (*Tetrahedron* **2002**, *58*, 3689). O boreto de cobalto foi comercializado de Alfa Aesar. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (YMC S5 ODS, 10 x 250mm, gradiente de 30 minutos de 10% a 90% de metanol aquoso com 0,1% de TFA). Frações apropriadas foram combinadas e liofilizadas para fornecer o composto do título (5 mg, 21%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,12 - 8,17 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m,

3H), 7,59 - 7,63 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 4H), 6,60 - 6,62 (m, 1H), 6,09-6,10 (m, 1H), 5,09 - 5,10 (m, 1H), 3,10-3-50 (m, 6H); HRMS(ESI$^+$), 442,1691 $(M+H)^+$ calculada., 442,1678 $(M+H)^+$ encontrado.

Exemplo 119



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida**



A) ácido 1-(4-Fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico.

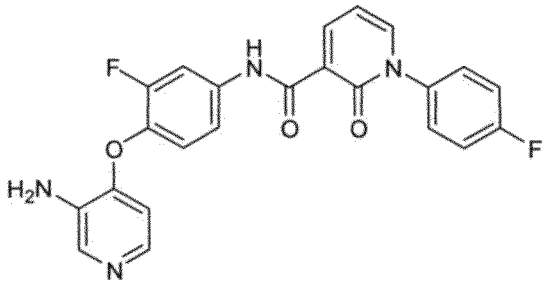
A uma solução de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2,5]-octano-4,8-diona (Aldrich, 51 mg, 0,3 mmol) em DMF (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 4-fluoroanilina (Aldrich, 33 mg, 0,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 2 horas, resfriada a temperatura ambiente, e empregada diretamente na etapa seguinte.

B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida.

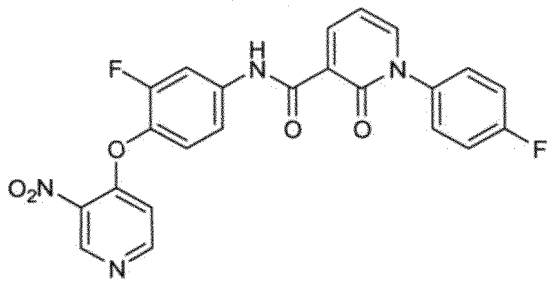
A uma mistura de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (0,3 mol), 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-2-amina (Composto B de Exemplo 24, 21,9 mg, 0,1 mmol) em DMF (0,5 ml), foi adicionado HATU (76 mg, 0,2 mmol) e seguido por diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,57 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então saciada com 2 mL de metanol. A mistura de reação foi purificado por HPLC preparativa. As frações desejadas foram combinadas, neutralizadas com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (18 mg, 43%) como um sólido branco. ^{1}H RMN

(DMSO-d_6) δ 10,76 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,91 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,50(m, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,11 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,78 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 2,41 (m, 2H); MS(ESI$^+$) m/z 425,15 (M + H)$^+$.

Exemplo 120



***N*-(4-(3-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.**



A) *N*-(3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.

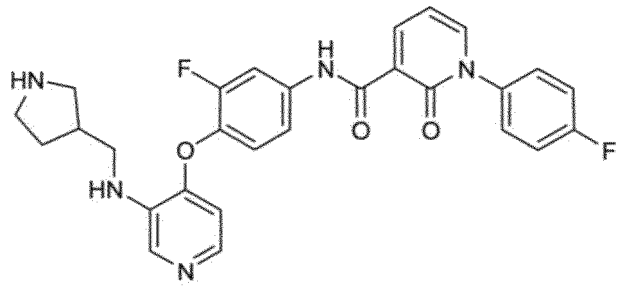
Preparados de 3-flúor-4-(3-nitropiridin-4-ilóxi)benzenamina (Composto A de Exemplo 72) de uma maneira similar àquela de Exemplo 62 para fornecer o composto do título (89%) como um sólido castanho. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 12 Hz), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,76 (t, 1H, J = 8 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 465,18 (M + H)$^+$.

B) *N*-(4-(3-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59, O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (10% de MeOH / EtOAc) para fornecer o sal de HCl do composto do título (58%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,59

(dd, 1H, *J* = 7,6, 2,4 Hz), 8,14 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, *J* = 13,2, 2,4 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,22 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 6,74 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,46 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 5,26 (br s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 435,26 $(M + H)^+$.

Exemplo 121

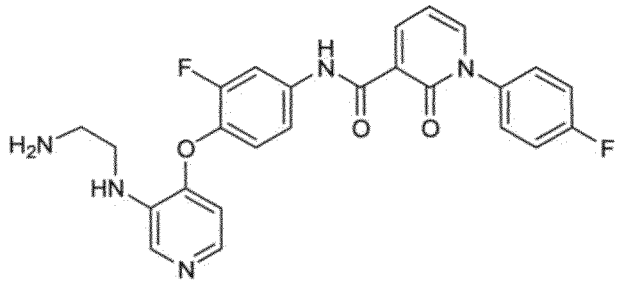


***N*-(3-flúor-4-(3-(pirrolidin-3-ilmetilamino)piridin-4-ilóxi) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

A *N*-(4-(3-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida (Exemplo 120, 30 mg, 0,07 mmol) em DCE (1 mL) foi adicionado éster de *terc*-butila de ácido 3-formil-pirrolidina-1-carboxílico (CB Research e Development Inc., 28 mg, 0,14 mmol), ácido acético (5 μL, 0,084 mmol), em seguida triacetoxiboroidreto de sódio (23 mg, 0,104 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 6 horas, uma segunda porção (23 mg) de triacetoxiboroidreto de sódio foi adicionado. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura de reação foi carregada com 4N de HCl em dioxano (5 mL) e agitada por mais 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi diluída com 10% de MeOH / EtOAc (10 mL) e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL). A fase aquosa foi novamente extraída com 10 mL de 10% de MeOH / EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e em seguida concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa. As frações apropriadas foram concentradas para remover o metanol e em seguida tornadas básicas com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A solução aquosa foi extraída com 10% de MeOH / EtOAc (3 × 20 mL) e os extratos orgânicos agrupados foram secados sobre Na_2SO_4 anidro e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi

liofilizado de acetronitrila (1 mL) / água (3 mL) / 1N HCl aquoso (0,2 mL) para fornecer o sal de HCl do composto do título (25 mg, 60%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, *J* = 7,6, 2 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2 Hz), 8,10 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2 Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,75 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H); MS(ESI$^+$) *m/z* 518,29 (M + H)$^+$.

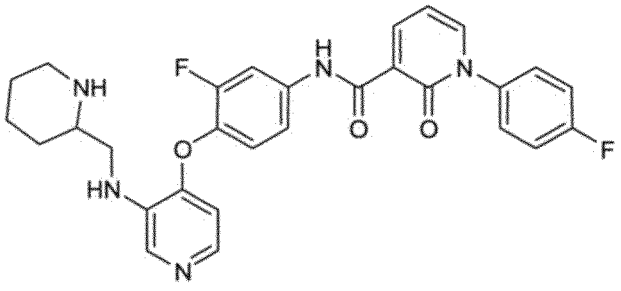
Exemplo 122



***N*-(4-(3-(2-Aminoetilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 121 para fornecer o sal de HCl do composto do título (52%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, *J* = 7,6, 2,4 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,42-7,34 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,68 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,00 - 2,99 (m, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 478,29 (M + H)$^+$.

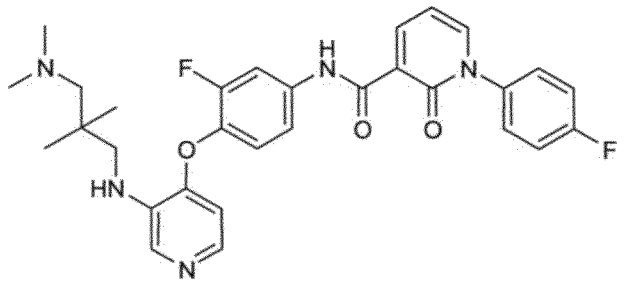
Exemplo 123



***N*-(3-flúor-4-(3-(piperidin-2-ilmetilamino)piridin-4-ilóxi) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 121 para fornecer o sal de HCl do composto do título (71%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2 Hz), 8,11 (dd, 1H, *J* = 13,2, 2,4 Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,63 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,75 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,86 - 2,84 (m, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 3H), 1,58 - 1,44 (m, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 532,31 (M + H)$^+$.

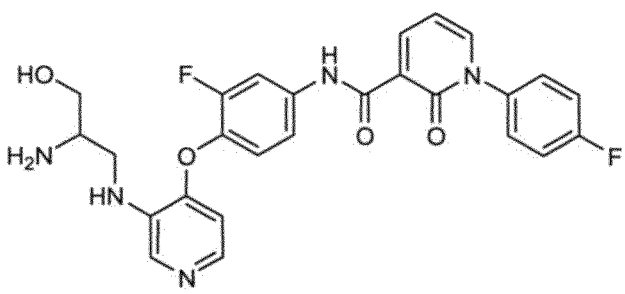
Exemplo 124



***N*-(4-(3-(3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 121 para fornecer o sal de HCl do composto do título (58%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, *J* = 7,6, 2 Hz), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 13,2, 2,4 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,68 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,33 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,07 (s, 6H); MS(ESI$^+$) m/z 548,34 (M + H)$^+$.

Exemplo 125

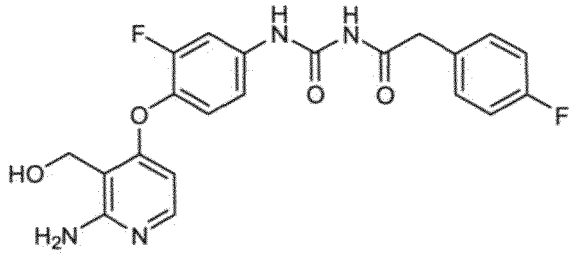


***N*-(4-(3-(2-Amino-3-hidroxipropilamino)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal**

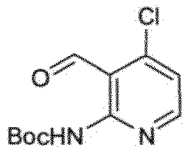
de cloridrato.

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 121 para fornecer o sal de HCl do composto do título (65%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,4 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,68 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 3H); MS(ESI$^+$) *m/z* 508,27 $(M + H)^+$.

Exemplo 126



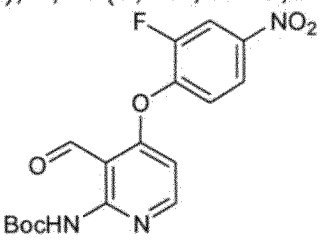
1-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

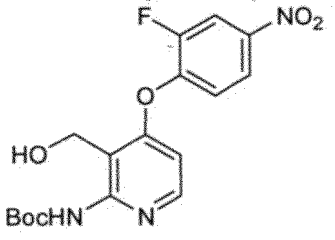
A éster de *terc*-butila de ácido (4-cloro-piridin-2-il)-carbâmico (CB Research e Development Inc., 2,0 g, 8,75 mmoles) em THF (18 mL) sob nitrogênio a -78°C, foi adicionado *n*-BuLi (13,7 mL, 21,9 mmoles, 1,6 M em hexanos) em gotas. Após agitar a -78°C durante 45 minutos, uma solução de DMF (1,93 mL) em THF (2 mL) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos e foi em seguida deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. A reação foi extingüida com 1N solução de HCl aquosa e em seguida basificada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL) e extraída com acetato de etila (3 × 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 anidro e concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (EtOAc) para fornecer o composto do título (0,95 g, 42%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 10,13 (s,

1H), 8,47 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 1,48 (s, 9H).



B) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-Butila.

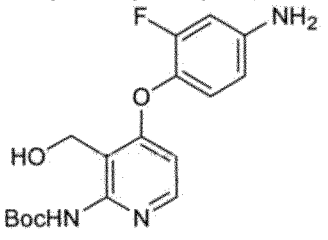
A 2-flúor-nitrofenol (Aldrich, 700 mg, 4,44 mmoles) em DMF (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60%, 180 mg, 4,44 mmoles). Após agitar em temperatura ambiente durante 5 minutos, uma solução de 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (0,95 g, 3,7 mmoles) em 5 mL de DMF foi adicionado a uma mistura. A mistura de reação foi agitada a 60°C durante 20 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com solução de cloreto de lítio aquosa a 10% (2 x 40 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (40 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50% de EtOAc / hexanos) para fornecer o composto do título (1,0 g, 72%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 10,59 (s, 1H), 8,37 - 8,25 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 1,59 (s, 9H).



C) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

A 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (75 mg, 0,2 mmol) em metanol (1 mL) a 0°C foi adicionado boroidreto de sódio (7,6 mg, 0,20 mmol). Após agitar a 0°C durante 30 minutos, a reação foi extingüida com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (1 mL). A reação foi diluída com EtOAc (5 mL) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre anidro Na_2SO_4 e concentrada em vá-

cuo para fornecer o composto do título (65 mg, 86%) como um sólido branco que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,28 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 4,81 (s, 2H), 1,57 (s, 9H); MS(ESI$^+$) *m/z* 380,27 $(M + H)^+$.



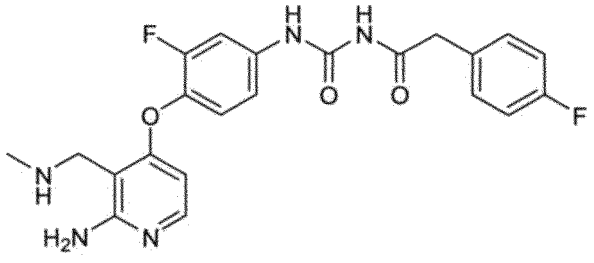
D) 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o composto do título como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,14 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,62 - 6,54 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,64 (s, 2H), 1,55 (s, 9H); MS(ESI$^+$) *m/z* 350,11 $(M + H)^+$.

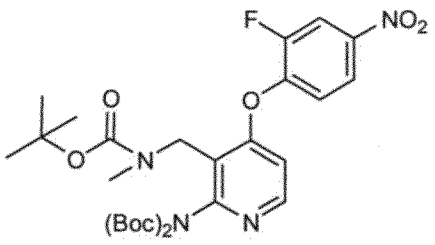
E) 1-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o sal de HCl do composto do título como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 13,6, 2,8 Hz), 7,31 - 26 (m, 3H), 7,19 - 7,02 (m, 3H), 6,16 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,57 (s, 2H), 3,69 (s, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 429,16 $(M + H)^+$.

Exemplo 127



1-(4-(2-Amino-3-((metilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) (2-bis-BOC-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila.

A 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (Composto B de Exemplo 126, 75 mg, 0,2 mmol) em dicloroetano (1 mL) a 0°C foi adicionado metilamina (240 μL, 0,24 mmol, 2M em THF), ácido acético (14 μL, 0,24 mmol), seguido por triacetoxiboroidreto sódio (400 mg, 1,89 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (5 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL), secada sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (20% de MeOH / EtOAc) para fornecer 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-((metilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (37 mg, 47%) como um óleo amarelo.

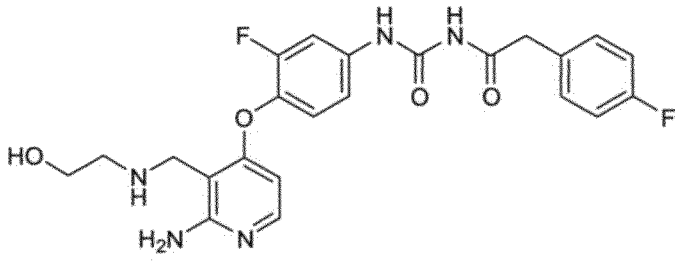
A 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-((metilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (48 mg, 0,122 mmol) e DMAP (16 mg, 0,134 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (Aldrich, 32 mg, 0,15 mmol). Após agitar em temperatura ambiente 30 minutos, a mistura de material bis- e tris- BOC (2:1) foi observada. Uma porção adicional de DMAP e dicarbonato de di-*terc*-butila foi adicionado. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, a reação foi purificada diretamente por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (EtOAc) para fornecer o composto do título (44 mg, 61%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,50 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 8,15 - 7,97 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,07 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,64 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,44 (s, 27H); MS (ESI$^+$) *m/z* 593,34 $(M + H)^+$.

B) 1-(4-(2-Amino-3-((metilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

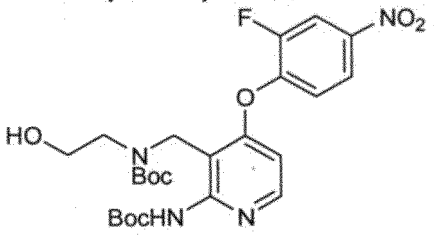
Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59

para fornecer o sal de HCl do composto do título (60%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 4H), 6,52 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,02 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS(ESI$^+$) *m/z* 442,30 (M + H)$^+$.

Exemplo 128



1-(4-(2-Amino-3-((2-hidroxietilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.



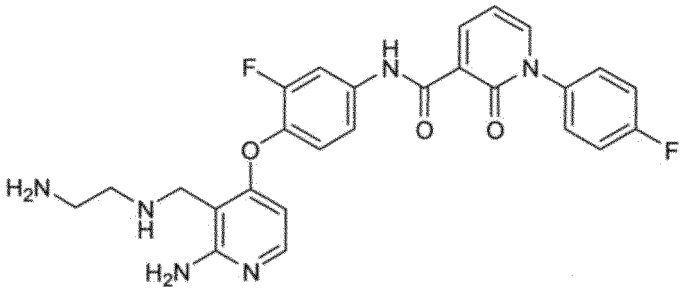
A) (2-BOC-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)metil (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 127 para fornecer o composto do título (14%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,30 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,64 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,71 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,40 (m, 2H), 1,57 (s, 18H); MS(ESI$^+$) *m/z* 523,32 (M + H)$^+$.

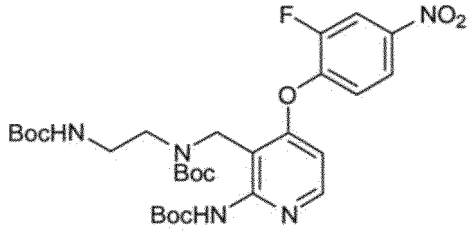
B) 1-(4-(2-Amino-3-((2-hidroxietilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 para fornecer o sal de TFA do composto do título (45%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,18 (m, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 472,24 (M + H)$^+$.

Exemplo 129



***N*-(4-(2-Amino-3-((2-aminoetilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**



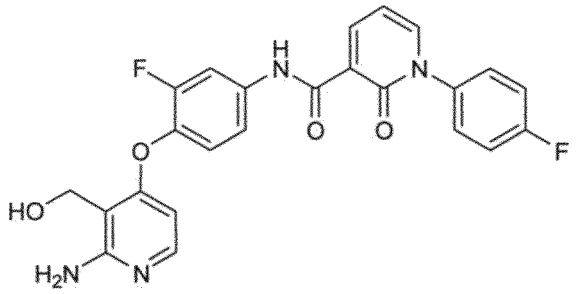
A) (2-BOC-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)metil (2-BOC-aminoetil)carbamato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa A de Exemplo 127 para fornecer o composto do título (19%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,30 (dd, 1H, J = 10, 2,4 Hz), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,65 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,61 (s, 27H); MS (ESI$^+$) *m/z* 622,47 $(M + H)^+$.

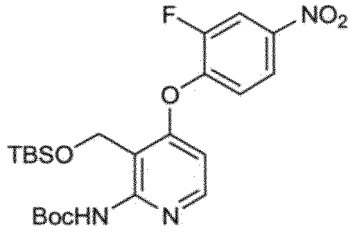
B) *N*-(4-(2-Amino-3-((2-aminoetilamino)metil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.

O grupo de nitro foi reduzido de uma maneira similar com a Etapa C de Exemplo 59 e em seguida a amida foi formada de uma maneira similar ao Exemplo 62 para fornecer o sal de TFA do composto do título (28%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, J = 7,2, 2 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 6,4, 2 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 12,8, 2,4 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 6,68 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,25 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 507,23 $(M + H)^+$.

Exemplo 130

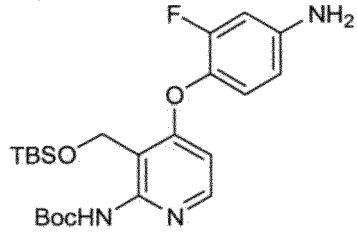


***N*-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.**



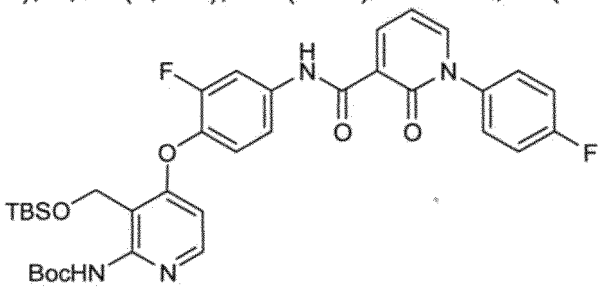
A) 3-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

A 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (Composto C de Exemplo 126, 100 mg, 0,26 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado imidazol (21 mg, 0,31 mmol) seguido por cloreto de *terc*-butildimetilsilila (40 mg, 0,26 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, um segundo equivalente de cloreto de *terc*-butildimetilsilila (40 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e foi em seguida diluída com diclorometano (10 mL), lavada com água (10 mL), secada sobre anidro Na_2SO_4, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (50% EtOAc / hexanos) para fornecer o composto do título (102 mg, 79%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,16 (dd, 1H, J = 10,4, 2,8 Hz), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,84 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS(ESI$^+$) *m/z* 494,29 $(M + H)^+$.



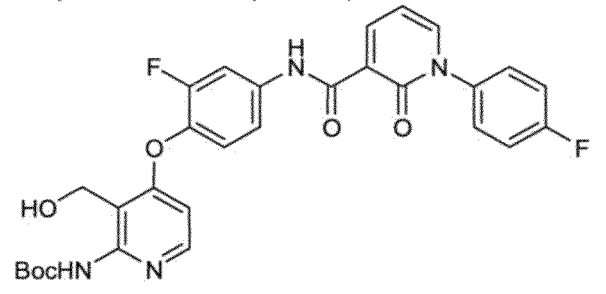
B) 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-((terc-butildimetilsililóxi)-metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar à Etapa C de Exemplo 59 fornece o composto do título (95 mg, 98%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,90 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,76 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,43 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,8 Hz), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,85 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); MS(ESI$^+$) *m/z* 464,34 $(M + H)^+$.



C) 3-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

Preparado de uma maneira similar àquela de Exemplo 62 para fornecer o composto do título (86%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,51 (dd, 1H, *J* = 7,6, 2,4 Hz), 7,93 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,57 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,26 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,86 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS(ESI$^+$) *m/z* 679,34 $(M + H)^+$.



D) 4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila.

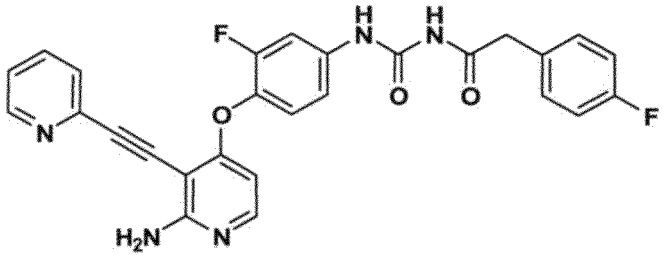
A 3-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (119 mg, 0,176 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (260 μL, 0,264 mmol, 1 M em THF).

Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, a reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), lavada com água seguido por salmoura (10 mL cada), secada sobre $MgSO_4$ anidro, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel (5% de MeOH / EtOAc) para fornecer o composto do título (66 mg, 66%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,62 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,20 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,67 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,40 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 4,78 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); MS(ESI$^+$) *m/z* 565,17 $(M + H)^+$.

E) *N*-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético.

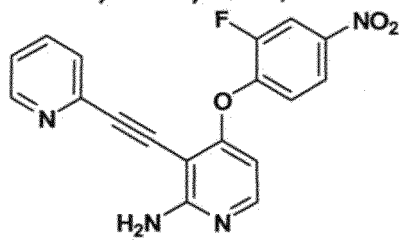
A 4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butila (33 mg 0,058 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 4N HCl em dioxano (10 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 8 horas, a reação foi concentrada em vácuo. O produto resultante bruto foi purificado por HPLC preparativa. as frações apropriadas foram concentradas e o tolueno foi adicionado (2 x 3 mL) e a mistura resultante foi concentrada novamente. O resíduo foi liofilizado de acetronitrila (1 mL) / água (3 mL) para fornecer o sal de TFA do composto do título (14 mg, 42%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2 Hz), 8,09 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2 Hz), 7,99 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 6,67 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,58 (s, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 465,17 $(M + H)^+$.

Exemplo 131



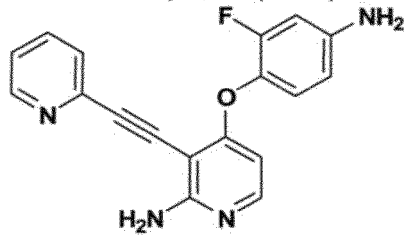
1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-

fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina.

Uma solução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34, 100 mg, 0,27 mmol), 2-etinilpiridina (Aldrich, 56 μL, 0,54 mmol), Et_3N (2 mL), e THF (2 mL) foi desgaseificada por vácuo/purga de argônio e em seguida tratada com CuI (6 mg, 0,032 mmol) e $(Ph_3P)_4Pd$ (20 mg, 0,017 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 45 minutos, resfriado em temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A mistura foi lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 0-1, 5% de MeOH / CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título (55 mg, 57%) como um sólido verde oliva. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,36 (ddd, 1H, J = 7,6, 5,1, 1,0 Hz), 6,71 (s, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 5,6 Hz); MS (ESI^+): m/z 351, 25 $(M+H)^+$.



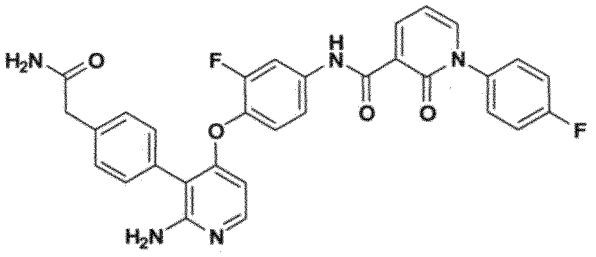
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina.

O composto do título foi preparado de a redução de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina (35 mg, 0,10 mmol) empregando-se pó de zinco (65 mg, 1,0 mmol) e NH_4Cl (53 mg, 1,0 mmol) da mesma maneira como a Etapa C de Exemplo 11, este fornece o composto do título (25 mg, 78%) como óleo marrom. MS (ESI^+): m/z 321, 25 $(M+H)^+$.

C) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-(2-(piridin-2-il)etinil)piridin-2-amina (25 mg, 0,078 mmol) e uma solução de 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetila em tolueno (Composto D de Exemplo 11,0,26 mL, 0,078 mmol) da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11, O produto bruto foi preparado por HPLC preparativa (Coluna B). O sal de TFA foi convertido ao cloridrato da mesma maneira como na Etapa E de Exemplo 36 para fornecer o composto do título (18 mg, 40%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN(DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,94 - 7,84 (m, 3H), 7,87 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,74 (s, 2H) MS(ESI$^+$): m/z 498,11 $(M+H)^+$.

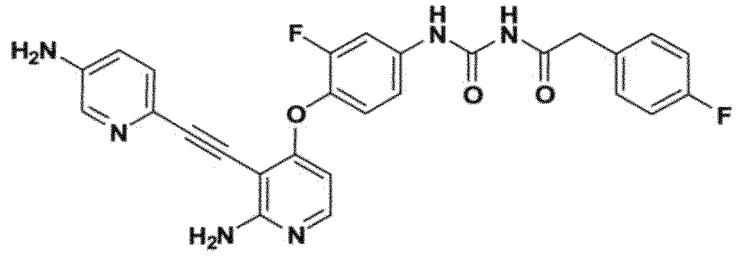
Exemplo 132



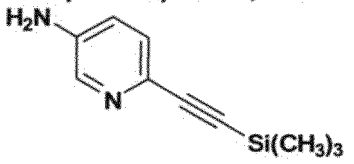
***N*-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**

O composto do título foi preparado de 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (Composto C de Exemplo 78, 18 mg, 0,05 mmol) e ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101, 11 mg, 0,05 mmol) da mesma maneira que o Exemplo 62, o produto bruto foi preparado por HPLC preparativa (Coluna B) seguido por conversão do sal de TFA para o sal de cloridrato (15 mg, 50%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 6,6, 2,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 12,6, 2,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,59 (dd, 2H, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,47 - 7,41 (m, 6H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,44 (s, 2H); MS(ESI$^+$): m/z 568,23 $(M+H)^+$.

Exemplo 133



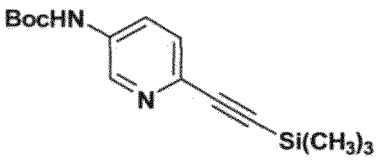
1-(4-(2-Amino-3-(2-(5-aminopiridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



A) 6-(2-(Trimetilsilil)etinil)piridin-3-amina.

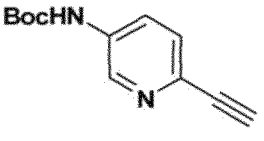
Uma mistura de 3-amino-6-bromopiridina (Alfa Aesar, 1,0 g, 5,8

mmoles), trimetilsilano de etinila (1,7 mL, 17,3 mmoles), CH_3CN (3 mL), DMF (2 mL) e Et_3N (2 mL) foi tratada com CuI (60 mg, 0,32 mmol) e $(Ph_3P)_4Pd$ (114 mg, 0,10 mmol) e a mistura agitada a 45°C durante 1,5 hora. Mais etiniltrimetilsilano (1,7 mL, 17,3 mmoles) foi adicionado à reação e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 0-6% de EtOAc/hexanos para fornecer o composto do título (0,75 g, 68%) como um sólido marrom. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,76 (s, 2H), 0,19 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 191, 20 $(M+H)^+$.



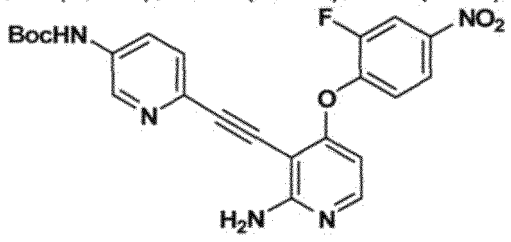
B) 6-(2-(trimetilsilil)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 6-(2-(*trimetilsilil*)etinil)piridin-3-amina (0,5 g, 2,6 mmoles) em THF foi resfriada a -50°C e tratada em gotas com 1,0 M NaHMDS em THF (5,3 mL, 5,5 mmoles). A mistura foi aquecida para -20°C, tratada com anidrido de BOC em uma porção e permitida aquecer para temperatura ambiente durante 25 minutos. A mistura foi dividida entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e a fase EtOAc foi separada e lavada com salmoura. A solução de EtOAc foi secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO_2 empregando-se 0-25% de EtOAc / hexanos para fornecer o produto (0,5 g, 67%) como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,86 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 1,47 (s, 9H), 0,22 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 291, 34 $(M+H)^+$.



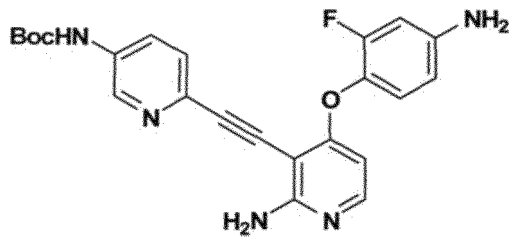
C) 6-etinilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila.

Uma solução de 6-(2-(*trimetilsilil*)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila (62 mg, 0,21 mmol) em THF (5 mL) foi resfriado a -15°C e tratada com 1,0 M fluoreto de tetrabutilamônio (Aldrich, 0,25 mL, 0,25 mmol) e agitada durante 40 minutos. A mistura foi concentrada em vácuo e dividida entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase de EtOAc foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (45 mg, 100%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 4,17 (s, 1H), 1,47 (s, 9H); MS (ESI$^+$): *m/z* 219,20 (M+H)$^+$.



D) 6-(2-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil) piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila.

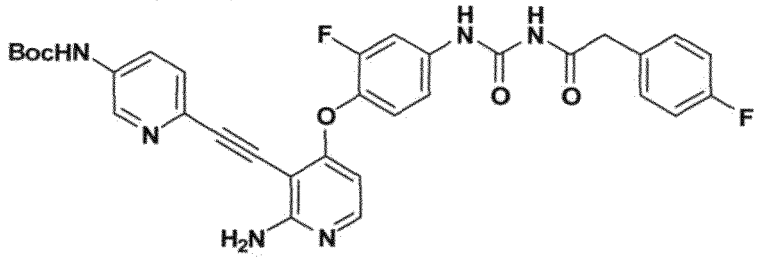
O composto do título foi preparado de 6-etinilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34) da mesma maneira como a Etapa A de Exemplo 46 em 44% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,63 (br s, 2H), 6,21 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 1,47 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 466,22 (M+H)$^+$.



E) 6-(2-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)etinil) piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 6-(2-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila da mesma

maneira como a Etapa C de Exemplo 11 em Produção quantitativa. MS(ESI$^+$): *m/z* 436,29 $(M+H)^+$.



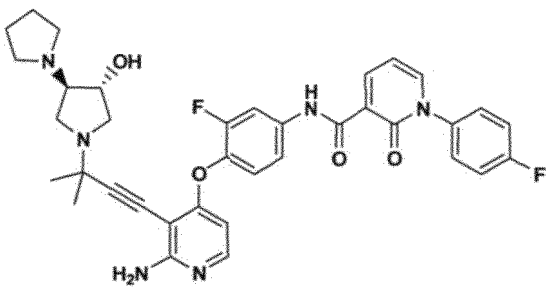
F) 6-(2-(2-amino-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído) fenóxi)piridin-3-il)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 6-(2-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11 em 80% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 12,7, 2,5 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,6 Hz,), 7,44-7,27 (m, 5H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,86-5,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 615,34 $(M+H)^+$.

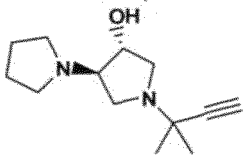
G) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(5-aminopiridin-2-il)etinil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

Uma solução de 6-(2-(2-amino-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil) acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)etinil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butila (23 mg, 0,037 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) e tratada com TFA (0,5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo e o produto bruto purificado por HPLC preparativa (Coluna B) e convertido em seu sal de cloridrato (11 mg, 52%) da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 36, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45-7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, 2H, J = 8,2, 5,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 515,19 $(M+H)^+$.

Exemplo 134

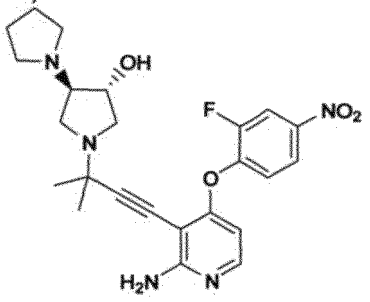


***N*-(4-(2-Amino-3-(3-((3*R*,4*R*)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-il) pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de tricloridrato.**



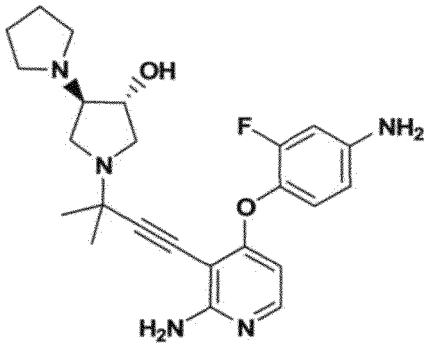
A) (3*R*,4*R*)-1-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

Uma mistura de (3*R*,4*R*)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (Lexicon Pharma, 1,56 g, 10,0 mmoles) e 3-cloro-3-metil-1-butina (GFS Chemical, Inc., 1,36 g, 13,2 mmoles), THF (15 mL) e Et_3N (13,3 mmoles) foi tratada com CuI (77 mg, 0,78 mmol). Uma reação exotérmica segui-se com concomitante formação de um precipitado. Após agitar em temperatura ambiente durante 15 horas, a mistura foi concentrada em vácuo e dividido entre EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e as fases de EtOAc combinadas foram secadas ($MgSO_4$) e concentrada para fornecer um sólido marrom claro (1,0 g, 45%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4,20 (br s, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, *J* = 10,1, 6,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, *J* = 10,1, 2,6 Hz), 2,64 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 223,29 $(M+H)^+$.



B) (3*R*,4*R*)-1-(4-(2-Amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol.

O composto do título foi preparado de (3*R*,4*R*)-1-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34) da mesma maneira como a Etapa D de Exemplo 35 em 57% de Produção. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,10 (dd, 1H, *J* = 10,2, 2,5 Hz), 8,03 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,26 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 5,18 (br s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,70 (dd, 2H, *J* = 9,7, 3,1 Hz), 2,66-1,15 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 5H), 133-1,32 (m, 2H), 1,32 (m, 3H); 1,34 (m, 3H); MS(ESI$^+$): *m/z* 470,20 $(M+H)^+$.



C) (3*R*,4*R*)-1-(4-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol.

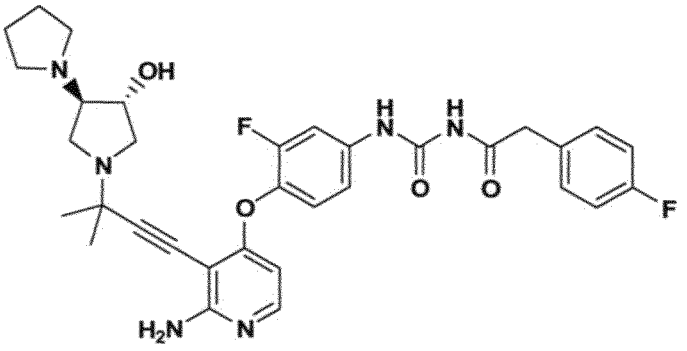
O composto do título foi preparado de (3*R*,4*R*)-1-(4-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol da mesma maneira como a Etapa C de Exemplo 11 em 95% de Produção. MS(ESI$^+$): *m/z* 440,37 $(M+H)^+$.

D) *N*-(4-(2-Amino-3-(3-((3*R*,4*R*)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-il) pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de tricloridrato.

O composto do título foi preparado de (3*R*,4*R*)-1-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il) pirrolidin-3-ol e ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101) da mesma maneira como o Exemplo 62 em 50% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,14 (dd, 3H, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz),

7,62 - 7,51 (m, 5H), 7,42 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 4,65 (br s, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,71 (d, 2H, *J* = 16,8 Hz), 3,60 (m, 2 H), 3,52 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,70 (s, 6H); MS(ESI$^+$): *m/z* 655,40 $(M+H)^+$.

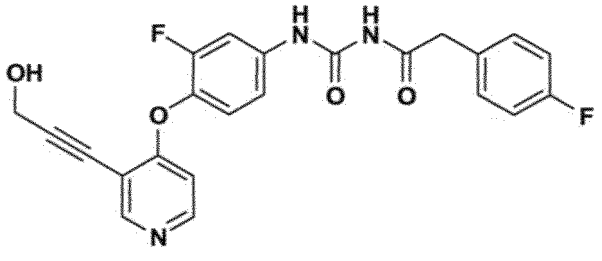
Exemplo 135



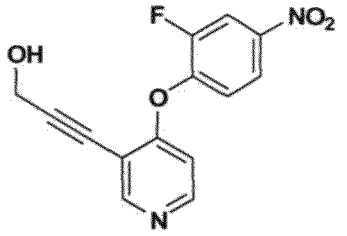
1-(4-(2-Amino-3-(3-((3*R*,4*R*)-3-hidróxi-4-(pirrolidin-1-il) pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia, sal de tricloridrato.

O composto do título foi preparado de (3*R*,4*R*)-1-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol em 40% de Produção da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,25 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68-3,56 (m, 2 H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,64 (s, 6H); MS(ESI$^+$): *m/z* 619,41 $(M+H)^+$.

Exemplo 136

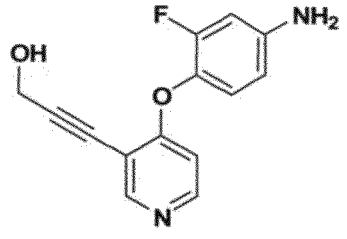


1-(3-flúor-4-(3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

O composto do título foi preparado de 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridina (Composto A de Exemplo 33) e álcool de propargila (Aldrich) em 77% de Produção da mesma maneira como a Etapa A de Exemplo 36, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,40 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 6,1 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 289,15 (M+H)$^+$.



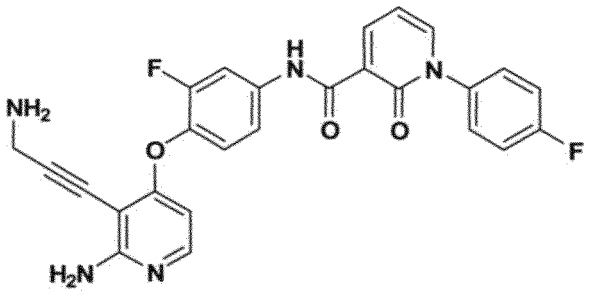
B) 3-(4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

O composto do título foi preparado de 3-(4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-3-il)prop-2-in-1-ol em 95% de Produção da mesma maneira como a Etapa C de Exemplo 11, MS(ESI$^+$): *m/z* 259,21 (M+H)$^+$.

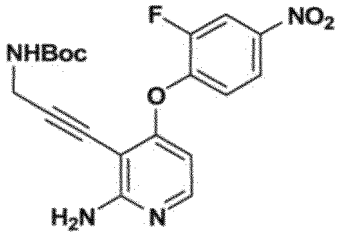
C) 1-(3-flúor-4-(3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

O composto do título foi preparado de 3-(4-(4-amino-2-fluoro-fenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol em 36% de Produção da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 438,23 (M+H)$^+$.

Exemplo 137

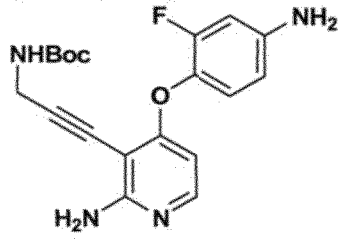


***N*-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.**



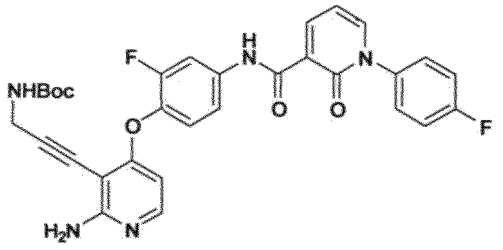
A) 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de propargilamina *N*-Boc (Composto A de Exemplo 42) e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34) da mesma maneira como a Etapa A de Exemplo 42 em 59% Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,35 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,12 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,39 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,31 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz), 6,53 (s, 2H), 6,15 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,92 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 1,36 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 403,34 $(M+H)^+$.



B) 3-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila em Produção quantitativa da mesma maneira como a Etapa C de Exemplo 11, MS(ESI$^+$): *m/z* 373,35 $(M+H)^+$.



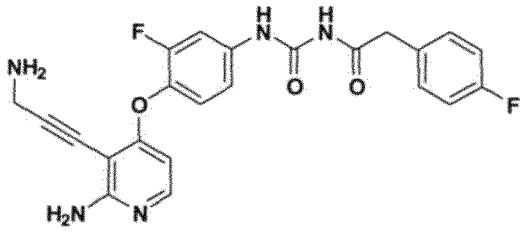
C) 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila e ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101) da mesma maneira como o Exemplo 62 em 48% Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, *J* = 7,1, 2,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 7,48-7,37 (m, 4 H), 7,30 - 7,25 (m, 1 H), 6,72 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 6,37 (br s, 1H), 5,80 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,00 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 1,38 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 588,26 $(M+H)^+$.

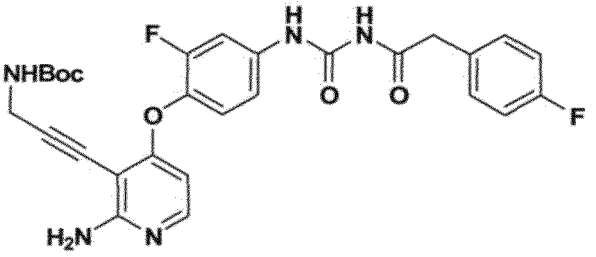
D) *N*-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)piridin-3-il) prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila em 80% de Produção da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 36, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, *J* = 7,1, 2,0 Hz), 8,51 (s, 2 H), 8,14 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,60 (dd, 2H, *J* = 9,2, 5,1 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 6,76 - 6,71 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 4,11-4,04 (m, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 488,16 $(M+H)^+$.

Exemplo 138



1-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.



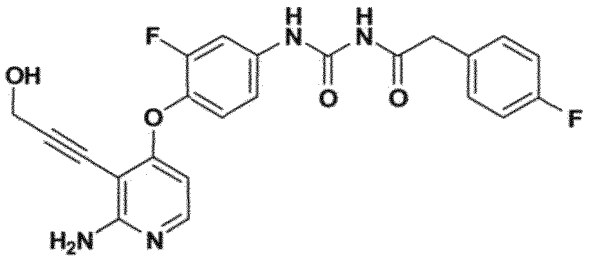
A) 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído) fenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila.

O composto do título foi preparado de 3 -(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila em 38% de Produção da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,80-7,73-7,69 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,33 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,37 (br s, 1H), 5,76 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,38 (s, 9H); MS(ESI$^+$): *m/z* 552,24 $(M+H)^+$.

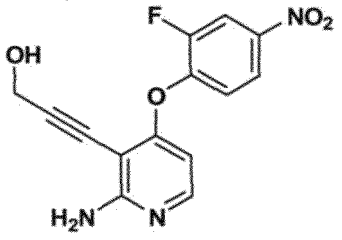
B) 1-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato

O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureído)fenóxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butila em 65% de Produção da mesma maneira como a Etapa E de Exemplo 11, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 7,90 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 452,12 $(M+H)^+$.

Exemplo 139

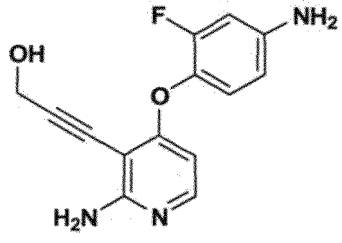


1-(4-(2-Amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.



A) 3-(2-Amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

O composto do título foi preparado de álcool de propargila (Aldrich) e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34) em 46% da mesma maneira como a Etapa A de Exemplo 36, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,49 (s, 2H), 6,14 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,26 (d, 2H, J = 6,1 Hz); MS(ESI$^+$): *m/z* 304,23 $(M+H)^+$.



B) 3-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol.

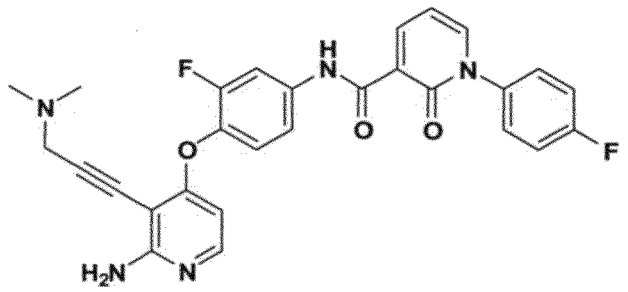
O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol em 65% de Produção. MS(ESI$^+$): *m/z* 274,21 $(M+H)^+$.

C) 1-(4-(2-Amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de cloridrato.

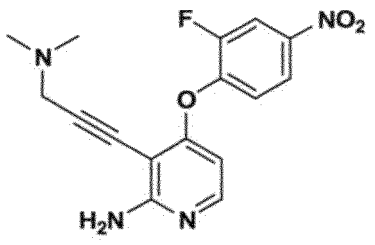
O composto do título foi preparado de 3-(2-amino-4-(4-amino-2-

fluorofenóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol em 48% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 3 H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); MS(ESI$^+$): *m/z* 453,28 (M+H)$^+$.

Exemplo 140

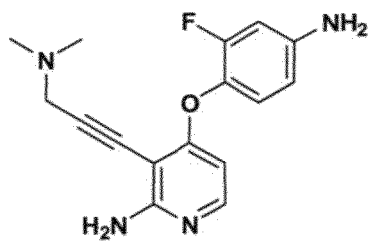


***N*-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.**



A) 3-(3-(Dimetilamino)prop-1-inil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi) piridin-2-amina.

O composto do título foi preparado de 1-dimetilamin-2-propina (Aldrich) e 4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)-3-iodopiridin-2-amina (Composto C de Exemplo 34) em 64% de Produção da mesma maneira como a Etapa A de Exemplo 42, ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,36 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,11 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,93 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,30 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 6,43 (br s, 2H), 6,28 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 3,41 (s, 2H), 2,05 (s, 6H); MS(ESI$^+$): *m/z* 331, 28 (M+H)$^+$.



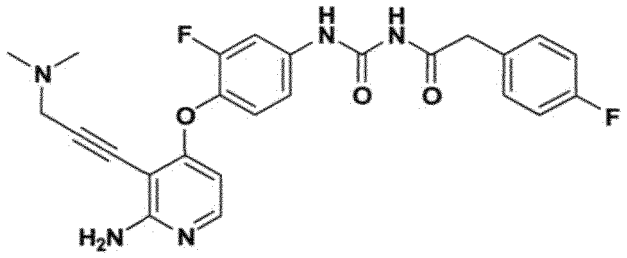
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-2-amina.

O composto do título foi preparado de 3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-4-(2-flúor-4-nitrofenóxi)piridin-2-amina em 77% de Produção da mesma maneira como a Etapa C de Exemplo 11, MS(ESI$^+$): *m/z* 301, 30 (M+H)$^+$.

C) *N*-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-2-amina e ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (Composto B de Exemplo 101) da mesma maneira como o Exemplo 62 em 71% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,39 (s, 1 H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,2 Hz), 8,05 (dd, 1H, *J* = 12,7, 2,2 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 6,76-6,69 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,39 (s, 2H), 2,84 (s, 6H); MS(ESI$^+$): *m/z* 480,28 (M+H)$^+$.

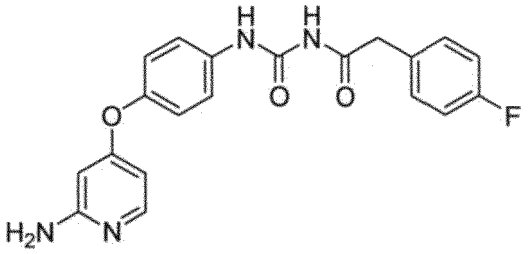
Exemplo 141



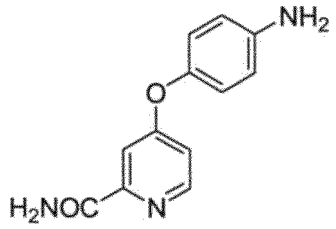
1-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)uréia, sal de dicloridrato.

O composto do título foi preparado de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-2-amina de uma maneira similar com a Etapa E de Exemplo 11 em 70% de Produção. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,46 (br s, 1H), 11,07 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,37 br (s, 1H), 7,98 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,27 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,84 (s, 6H); MS(ESI$^+$): *m/z* 516,31 (M+H)$^+$.

Exemplo 142

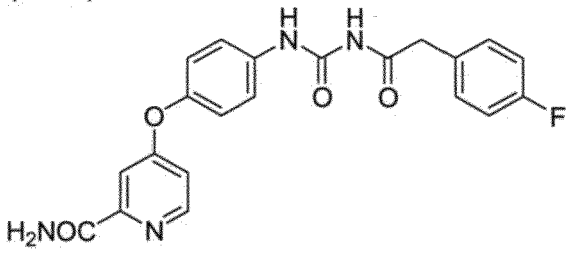


1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) uréia, sal de cloridrato.



A) 4-(4-Aminofenóxi)picolinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira similar descrita na Etapa B' de Exemplo 24, partindo de 4-aminofenol. Produção: 85%. MS (ESI$^+$) *m/z* 230 (M+H)$^+$.



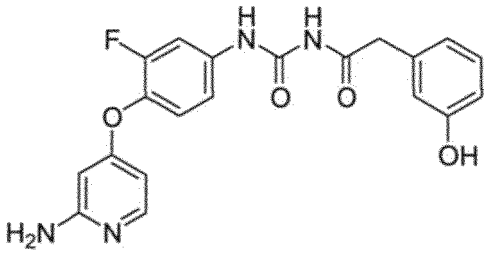
B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil)uréia.

O composto do título foi preparado de uma maneira descrita na Etapa C' de Exemplo 24, Produção: 95%. MS (ESI$^+$) *m/z* 409 (M+H)$^+$.

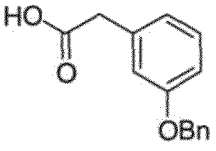
C) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil) acetil) uréia, sal de cloridrato.

O composto do título foi preparado de uma maneira similar descrita na Etapa D' de Exemplo 24, Produção: 58%. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,67 (d, 3H, J = 9,0 Hz), 7,34 (dd, 2H, J = 9,0, 5,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 9,5, 2,0 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,73 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 381 (M+H)$^+$.

Exemplo 143



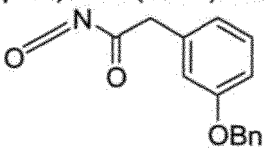
1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-hidroxifenil) acetil)uréia.



A) Ácido 2-(3-(Benzilóxi)fenil)acético.

A uma solução de ácido 3-hidroxifenilacético (Acros, 3,04 g, 20 mmoles) em 20 mL de DMF foram adicionados K_2CO_3 (6,90 g, 50 mmoles) e brometo de benzila (4,75 mL, 40 mmoles) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 24 horas. A suspensão foi filtrada e lavada com éter de dietila. O filtrado foi em seguida lavado com salmoura e secado sobre filtração de $MgSO_4$, seguido por concentração, fornece 2-(3-(benzilóxi)fenil)acetato de benzila bruto que foi empregado na Etapa seguinte. MS (ESI^+) *m/z* 355 $(M+Na)^+$.

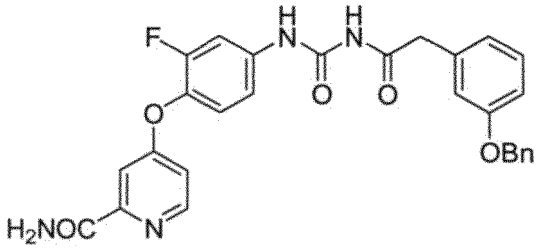
O 2-(3-(benzilóxi)fenil)acetato de benzila bruto foi dissolvido em uma mistura de MeOH (20 mL) e THF (50 mL). A esta solução foram adicionados 40 mL de 1N de NaOH (40 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente orgânico foi removido em vácuo. A solução aquosa restante foi extraída com éter de dietila (2 x 50 mL). A solução aquosa foi em seguida acidificada com 1N de HCl (50 mL) e o composto do título foi precipitado O sólido foi coletado por filtração (4,35 g, 90% de duas etapas). MS(ESI^+) *m/z* 265 $(M+Na)^+$.



B) Isocianato de 2-(3-(Benzilóxi)fenil)acetila.

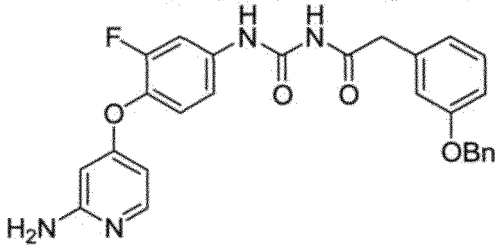
A uma solução de ácido 2-(3-(benzilóxi)fenil)acético (484 mg,

2,0 mmoles) em DCM (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 1 gota de DMF e cloreto de tionila (0,30 mL, 4 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida a 50°C durante 0,5 hora. A mistura foi resfriada e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 5 mL de tolueno e AgOCN (600 mg, 4,0 mmoles) foi adicionado. A suspensão foi agitada durante 0,5 hora e ela foi filtrada para fornecer uma solução de isocianato de 2-(3-(benzilóxi)fenil)acetila em tolueno (0,40 M).



C) 1-(2-(3-(Benzilóxi)fenil)acetil)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)uréia.

O composto do título foi preparado de uma maneira similar descrita na Etapa C' de Exemplo 24, empregando-se a solução de Etapa B deste Exemplo. Produção: 63%. MS(ESI$^+$) *m/z* 515 $(M+H)^+$.



D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-(benzilóxi)fenil)acetil)uréia.

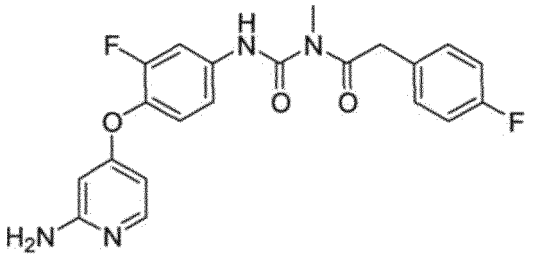
O composto do título foi preparado de uma maneira similar descrita na Etapa D' de Exemplo 24, Produção: 61%. MS(ESI$^+$) *m/z* 487 $(M+H)^+$.

E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-hidroxifenil)acetil)uréia.

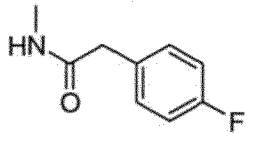
A uma solução de 1-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-(benzilóxi)fenil)acetil)uréia (150 mg, 0,31 mmol) em uma mistura de 5 mL de EtOAc e 3 mL de MeOH foi adicionado 10% de Pd/C (200 mg). A suspensão foi agitada sob atmosfera de H_2 durante 1 hora. A filtração, seguida

por concentração, fornece o composto do título (77 mg, 63%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* = 13,0, 2,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, *J* = 9,0, 1,1 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,69 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,62 (dd, 1H, *J* = 7,0, 2,0 Hz), 6,10 (dd, 1H, *J* = 6,0, 2,0 Hz), 5,90 (s, 2H), 5,73 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 3,27 (s, 2H); MS(ESI$^+$) *m/z* 397 (M+H)$^+$.

Exemplo 144

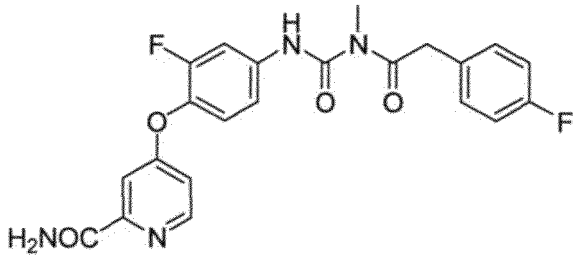


3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil) acetil)-1-metiluréia, sal de cloridrato.



A) 2-(4-Fluorofenil)-*N*-metilacetamida.

A uma solução de metilamina em THF (2,0 M, 5 mL, 10 mmoles) foi adicionado cloreto de 4-fluorofenilacetila (518 mg, 3,0 mmoles) a -78°C. A mistura de reação foi agitada de -78°C para temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi diluída com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre $MgSO_4$. Filtração, seguida por concentração, fornece o composto do título (490 mg, 98%). MS(ESI$^+$) *m/z* 168 (M+H)$^+$.



B) 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil)acetil)-1-metiluréia.

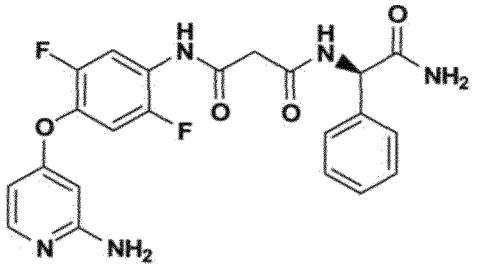
A uma solução de 2-(4-fluorofenil)-*N*-metilacetamida (89 mg, 0,53 mmol) em 2 mL de THF a -78°C foi adicionado MeLi em Et_2O (1,6 M,

0,34 mL, 0,55 mmol). A solução foi agitada a -78°C durante 5 minutos e em seguida 20% de fosgênio em tolueno (1,9 M, 0,29 mL, 0,55 mmol) foi introduzido rapidamente. Após 2 minutos, 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (Composto B' de Exemplo 24, 100 mg, 0,40 mmol) foi adicionado, seguido pela adição de DMF (2 mL) e DIEA (0,4 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e extingüida com H_2O. A solução foi em seguida extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$. Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer o composto do título (77 mg, 33%). MS(ESI$^+$) *m/z* 441 $(M+H)^+$.

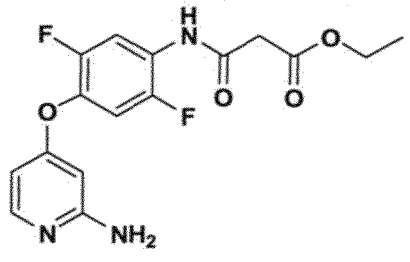
C) 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil)acetil)-1-metiluréia, sal de cloridrato.

O composto do título foi preparado de uma maneira similar descrita na Etapa D' de Exemplo 24, Produção: 24%. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,78 - 7,74 (m, 3H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H, *J* = 7,0, 2,0 Hz), 6,08 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,24 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 413 $(M+H)^+$.

Exemplo 145

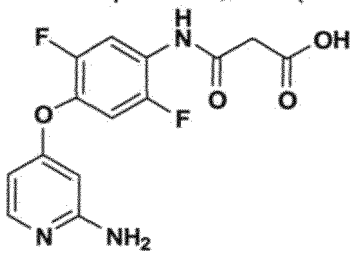


(*R*)-*N*^{1}-(2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)malonamida, sal de ácido trifluoroacético.



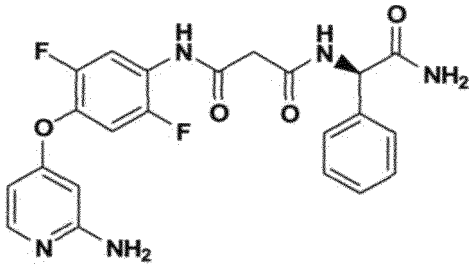
A) Etil 3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato

3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (Composto A de Exemplo 116, 0,73 g, 1,9 mmol) foi convertido no composto do título (0,24 g, 35%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, MS (ESI$^+$) *m/z* 352 $(M+H)^+$.



B) ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanóico.

3-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (0,24 g, 0,68 mmol) foi convertido no composto do título (0,039 mg, 18%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto B de Exemplo 116, HRMS (ESI$^+$), calculada: 324,0796 $(M+H)^+$, encontrado: 324,0795 $(M+H)^+$.

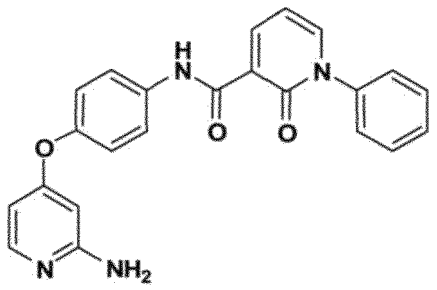


C) sal de ácido trifluoroacético (*R*)-*N*^{1}-(2-Amino-2-oxo-1-feniletil)-*N*^{3}-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenil)malonamida.

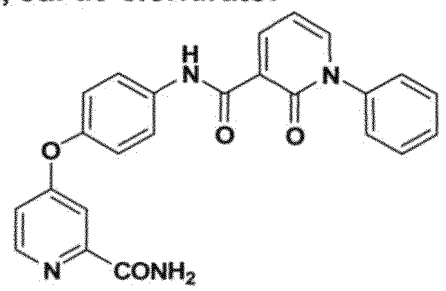
Ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanóico (0,039 g, 0,12 mmol) foi acoplado com cloridrato de (*R*)-2-amino-2-fenilacetamida (Bachem, 0,023 g, 0,12 mmol), de uma maneira similar à preparação de Exemplo 103, para fornecer o composto do título (0,0048 g, 7%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,10 - 8,19 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 7,17 - 7,39 (m, 6H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz); HRMS(ESI$^+$), calculada: 456,1483 $(M+H)^+$, encontrado: 456,1487 $(M+H)^+$.

637

Exemplo 146

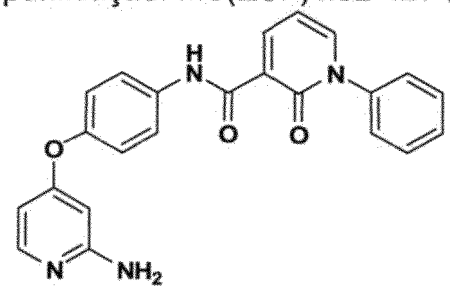


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**



A) 4-(4-(2-Oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi) picolinamida.

4-(4-Aminofenóxi)picolinamida (Composto A de Exemplo 142, 0,030 g, 0,13 mmol) foi acoplado com Composto C de Exemplo 57 (0,028 g, 0,13 mmol), de uma maneira similar a uma preparação de Composto A de Exemplo 115, para fornecer o composto do título (0,057 g, 100%) que foi empregado sem outra purificação. MS(ESI$^+$) *m/z* 427 $(M+H)^+$.

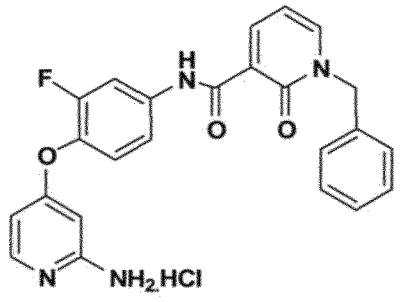


B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.

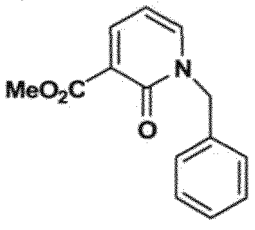
4-(4-(2-Oxo-1-fenil-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)picolinamida (0,055, 0,13 mmol) foi convertido no composto do título (0,0093 g, 16%) de uma maneira similar a uma preparação de Composto E de Exemplo 112, ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 12,10 (s, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,39 - 7,53 (m, 5H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,66 (t, 1H,

J = 6,9 Hz), 6,53 - 6,55 (m, 1H), 6,07-6,08 (m, 1H), 4,75 (br s, 2H); HRMS(ESI$^+$), calculada.: 399,1457 $(M+H)^+$, encontrado: 399,1453 $(M+H)^+$.

Exemplo 147

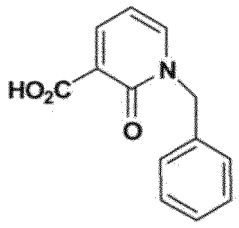


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.**



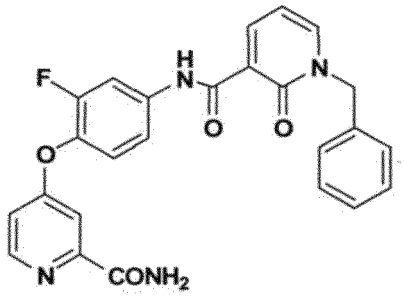
A) 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila

Uma mistura heterogênea de 2-oxo-2*H*-piran-3-carboxilato de metila (Aldrich, 2,0 g, 13 mmoles, 1,0 eq.) e 4-fluorobenzilamina (1,5 mL, 13 mmoles, 1,0 eq.) em DMF (10 ml) foram agitadas em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi tratada com EDCI (3,4 g, 18 mmoles, 1,4 eq) e DMAP (0,11 g, 9,91 mmoles, 0,07 eq.) em temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi extingüida com 1N de HCl aquoso e a solução foi extraída com acetato de etila (4 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com LiCl aquoso a 10% (3 x 70 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer o produto (2,5 g, 73%) como um sólido, que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,17 - 8,20 (m, 1H), 8,03 - 8,05 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 6,37 (dd, 1H, *J* = 6,94 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); HRMS (ESI$^+$), calculada: 262,0879, encontrado: 262,0885,



B) Ácido 1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico.

Uma solução de 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila (2,4 g, 9,2 mmoles, 1,0 eq.) em MeOH (25 mL) foi tratada com 5N de hidróxido de sódio aquoso (4,6 mL, 24 mmoles, 2,6 eq.) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 15 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada em vácuo, diluída com água e a solução foi extraída com acetato de etila, descartando a fração orgânica. A fração aquosa foi resfriada a 0°C e foi acidificada com HCl concentrado. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e o sólido secado em vácuo para fornecer o produto (1,6 g, 70%), que foi empregado sem outra purificação.. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,39-8,44 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H J = 6,98 Hz), 5,31 (s, 2H); HRMS(ESI$^+$), calculado: 248,0723, encontrado: 248,0718, dd, 1H, J = 6,98 Hz), 5,31 (s, 2H); HRMS(ESI$^+$), Calculada: 248,0723, encontrado: 248,0718.



C) 4-(4-(1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)-2-fluorofenóxi)picolinamida.

Uma solução homogênea de ácido 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,41 mmol, 1,0 eq.), 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (0,10 g, 0,41 mmol, 1,0 eq.) e TBTU (0,17 g, 0,45 mmol, 1,1 eq.) em DMF (2 mL) foi tratada com DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol, 2,5 eq.) em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi extingüida com LiCl aquoso a 10% (15 mL) e a solução resultante foi extraída com acetato de etila (4 x 40 mL). Os extratos

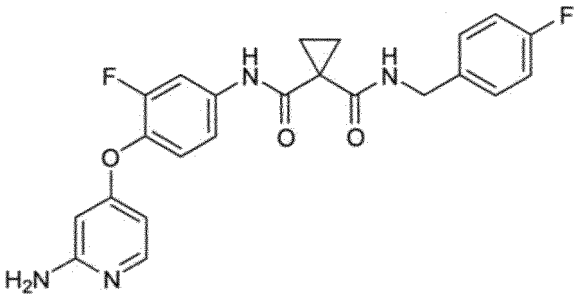
orgânicos combinados foram lavados com LiCl aquoso a 10% (4 x 50 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (SiO_2, eluindo com acetato de etila) para fornecer o produto (0,13 g, 67%) como um sólido. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,49-8,56 (m, 2H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,15 (br m, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H, J = 6,89 Hz), 5,32 (s, 2H) HRMS(ESI$^+$), calculada: 477,1374, encontrado: 477,1378,

D) *N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamida, sal de cloridrato.

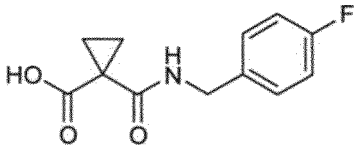
Bis (trifluoroacetóxi) iodobenzeno (0,12 g, 0,28 mmol, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxamido)-2-fluorofenóxi)picolinamida (0,12 g, 0,26 mmol, 1,0 eq), e água (0,01 mL, 0,51 mmol, 2,0 eq.) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente. A piridina (0,065 mL, 0,77 mmol, 3,0 eq) foi adicionada à mistura homogênea e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi extingüida com 1N de HC1 aquoso (1 mL) e a solução resultante foi extraída com éter de dietila (3 x 5 mL), descartando a camada orgânica. A fração aquosa foi neutralizada com 1N de NaOH aquoso e a solução resultante foi extraída com 9/1 $CHCl_3$/MeOH (4 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrada e o filtrado foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (SiO_2, eluindo 0-3% MeOH em $CHCl_3$) e as frações apropriadas foram concentradas em vácuo. A base livre foi dissolvida em THF, resfriada a 0°C e a solução homogênea tratada com 4N HCl anidro em dioxano. A mistura de reação foi aquecer para temperatura ambiente, concentrada em vácuo e o resíduo triturado com éter de dietila, descartando o filtrado. O sólido foi secado em vácuo para fornecer o composto do título (0,082 g, 66%) como um sal de HCl. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 13,66 (br s, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 1H), 8,37 - 8,39 (m, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 3H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,69 - 6,72 (m, 2H), 6,21 - 6,22 (m, 1H), 5,32 (s, 2H); HRMS(ESI$^+$), calculada.: 449,1425, encontrado:

449,1406,

Exemplo 148

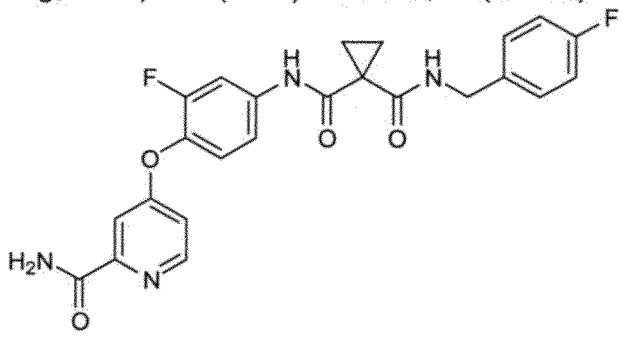


***N*-(4-Fluorobenzil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.**



A) Ácido 1-((4-Fluorobenzil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico.

A uma solução de ácido 1,1-ciclopropanocarboxílico (Aldrich, 390 mg, 3,0 mmoles) em THF (5 mL) a 0°C foi adicionado trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmoles). Após agitar durante 30 minutos a 0°C, o cloreto de tionila (0,219 mL, 3,0 mmoles) foi adicionado a uma mistura de reação. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos adicionais e uma solução de 4-fluorobenzilamina (Aldrich, 375 mg, 3,0 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2 horas, diluída com acetato de etila (100 mL) e extraída com 1 N NaOH (10 mL). A fase aquosa foi acidificada com 1 N de HCl para pH 1-2, o sólido que formou-se foi coletado por filtração (343 mg, 48%). MS(ESI$^+$) *m/z* 238,24 $(M + H)^+$.



B) *N*-(4-Fluorobenzil)-*N*-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

A uma solução de 4-(4-amino-2-fluorofenóxi)picolinamida (Com-

642

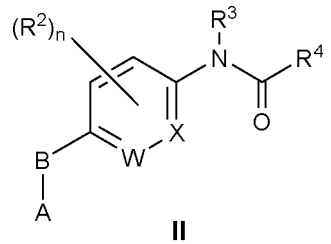
posto B' de Exemplo 24, 49 mg, 0,2 mmol) em DMF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido 1-((4-fluorobenzil)carbamoil) ciclopropanocarboxílico (47 mg, 0,2 mmol), HATU (Perseptive Biosystem, 114 mg, 0,3 mmol), e DIEA (0,2 mL, 1,1 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida extingüida por adição de 4 mL de metanol. A mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa. As frações desejadas foram combinadas, neutralizadas com K_2HPO_4 aquosa, e concentrada em vácuo. O sólido que se formou foi coletado por filtração (29 mg, 31%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,78 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,47 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 13,2, 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H, J = 5,5, 2,8 Hz), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,30 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 1,37 (d, 4H, J = 10,6 Hz); MS (ESI$^+$) m/z 467,12 (M + H)$^+$.

C) *N*-(4-Fluorobenzil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

A uma solução de *N*-(4-fluorobenzil)-*N*-(4-(2-carbamoilpiridin-4-ilóxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (25 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado piridina (0,2 mL), água (0,1 mL), e [bis(trifluoroacetóxi)-iodo]benzeno (Aldrich, 34 mg, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida extingüida por adição de 2 mL de metanol. A mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa. As frações desejadas foram combinadas, neutralizadas com K_2HPO_4 aquosa, concentradas e extraídas com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secados sobre $MgSO_4$ e concentrados *em vácuo*. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de CH_3CN/H_2O e liofilizado até a secura para fornecer o composto do título (21 mg, 90%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,87 (br s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,88 (d,1H, J = 13,2 Hz), 7,37 - 7,29 (m, 6H), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 1,38 (d, 4H, J = 2,2 Hz); MS(ESI$^+$) m/z 439,14 (M + H)$^+$.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (II):



II

ou um enantiômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

cada R^2 é independentemente H ou halogênio;

B é O;

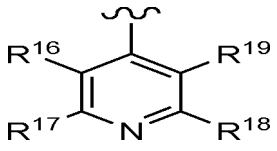
W e X são cada um independentemente CH;

n é 0 a 4;

R^3 é H;

R^4 é piridinona, piridila ou piridil-N-óxido não substituído ou substituído com oxigênio, fenil, fluorofenil, C_1 a C_4 alquil, C_1 a C_6 alcoxi, C_1 a C_4 alquil substituído com fenil ou halogênio;

A é:



em que

R^{16}, R^{17}, e R^{18} são independentemente H, flúor, cloro, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_1 a C_6 alquila ou fenila substituída com $-CONH_2$, metila, aminoetila, hidroxietila, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$ ou $-CH_2CONH_2$;

R^{19} é H; e

R^{32} é H ou C_1 a C_4 alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é piridinona não substituída ou substituída com oxigênio, fenila, fluorofenila, C_1 a C_4 alquila, C_1 a C_2 alcóxi, C_1 a C_4 alquila substituída com fenila ou halogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é piridil-N-óxido não substituído ou substituído com oxigênio, fenila, fluorofenila, C_1 a C_4 alquila, C_1 a C_2 alcóxi, C_1 a C_4 alquila substituída com fenila ou halogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é substituído por oxigênio, fenila, fluorofenila, C_1 a C_4 alquila, C_1 a C_2 alcóxi ou halogênio.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{16}, R^{17}, e R^{18} são independentemente H, F, Cl, $-NH_2$, C_1 a C_6 alquila ou fenila substituída com $-CONH_2$, metila, aminoetila, hidroxietila, $-CONHCH_2CH_2NHCH3$ ou $-CH_2CONH_2$.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^{16} ou R^{17} são independentemente $-NH_2$, F, Cl ou C_1 a C_6 alquila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R^{16}, R^{17}, e R^{18} é um grupo fenila substituído com $-CONH_2$, metila, aminoetila, hidroxietila, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$ ou $-CH_2CONH_2$.

8 Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que um de R^{16} ou R^{17} é $-NH_2$ ou $-N(CH_3)_2$.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou enantiômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou enantiômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação.