

(11) Número de Publicação: **PT 1682126 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4184 (2007.10) **A61K 31/428**
(2007.10)

C07D 401/12 (2007.10) **C07D 405/14** (2007.10)

C07D 401/14 (2007.10) **C07D 417/12** (2007.10)

C07D 409/14 (2007.10) **C07D 413/14** (2007.10)

A61P 35/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.10.15**

(30) Prioridade(s): **2003.10.16 US 511966 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.07.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.07.01**
192/2009

(73) Titular(es):

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.
4560 HORTON STREET EMERYVILLE, CA 94608
US

(72) Inventor(es):

SAVITHRI RAMURTHY US
SHARADHA SUBRAMANIAN US
JOELLE VERHAGEN US
DANIEL J. POON US
TERESA HANSEN US

(74) Mandatário:

FRANCISCO NOVAES CUNHA BRITO SOTO MAIOR DE
ATAYDE
AV. DUQUE D'AVILA, N.º 32, 1º ANDAR 1000-141 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **BENZAZOIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA QUINASE RAF**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

<u>EPÍGRAFE:</u>	<u>"BENZAZOIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA QUINASE RAF"</u>
------------------	--

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com novos compostos de benzazol substituídos e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis, com composições do novo composto juntamente com transportadores farmacologicamente aceitáveis, e com os usos dos novos compostos, isoladamente ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, no fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento do cancro.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As serina/treonina quinases Raf constituem componentes essenciais do módulo de sinalização Ras/Proteína Quinase Activada por Mitogénio (MAP) que controla um complexo programa de transcrição em resposta a estímulos celulares externos. Os genes Raf codificam para proteína quinases altamente conservadas, serina-treonina-específicas, que se sabe ligarem-se ao oncogene ras. Estas fazem parte de uma via de transdução de sinal que se crê consistir em receptores com actividade de tirosina quinase, p21 ras, proteína quinases Raf, quinases Mek1 (activador ERK ou MAPKK) e quinases ERK (MAPK), que por fim fosforilam os factores de transcrição. Nesta via, as quinases Raf são activadas por Ras e fosforilam e activam duas isoformas de Quinase de Proteína Quinase activada por Mitogénio (designadas por Mek1 e Mek2), as quais são quinases de especificidade dupla treonina/tirosina. Ambas as isoformas

de Mek activam as Quinases Activadas por Mitogénio 1 e 2 (MAPK, também designadas por Quinases 1 e 2 Reguladas por Ligando Extracelular, ou Erk1 e Erk2). As MAPKs fosforilam numerosos substratos, incluindo factores de transcrição, e ao fazê-lo dirigem o seu programa transcricional. A participação da quinase Raf na via de Ras/MAPK influencia e regula muitas funções celulares, tais como a proliferação, diferenciação, sobrevivência, transformação oncogénica e apoptose.

Tanto o papel essencial como a posição das Raf em muitas vias de sinalização têm sido demonstrados em estudos usando mutantes de Raf desreguladas e inibitórias dominantes em células de mamífero, assim como em estudos usando técnicas bioquímicas e genéticas em organismos-modelo. Em muitos casos, a activação de Raf por receptores que estimulam a fosforilação celular da tirosina é dependente da actividade de Ras, o que indica que Ras funciona a montante de Raf. Após a activação, a Raf-1 fosforila e activa a Mek1, o que resulta na propagação do sinal até aos efectores a jusante, tais como a MAPK (proteína quinase activada por mitogénio) (Crews et al. (1993) Cell 74:215). As serina/treonina quinases Raf são consideradas como as principais efectoras de Ras envolvidas na proliferação das células animais (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:279).

A quinase Raf possui três isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf e B-Raf, que se distinguem pela sua capacidade para interagir com Ras para activar a via da quinase MAPK, a distribuição nos tecidos e a localização subcelular (Marias et al., Biochem. J. 351:289-305, 2000; Weber et al., Oncogene 19:169-176, 2000; Pritchard et al., Mol. Cell Biol. 15:6430-6442, 1995). As quinases Raf são activadas por Ras e fosforilam e activam duas isoformas de Quinase de Proteína Quinase activada por Mitogénio (designadas por Mek1 e Mek2), as quais são quinases de especificidade dupla

treonina/tirosina. Ambas as isoformas de Mek activam as Quinases Activadas por Mitogénio 1 e 2 (MAPK, também designadas por Quinases 1 e 2 Reguladas por Ligando Extracelular, ou Erk1 e Erk2). As MAPKs fosforilam numerosos substratos, incluindo proteínas do citosol e a família ETS de factores de transcrição. A participação da quinase Raf na via de Ras/MAPK influencia e regula muitas funções celulares, tais como a proliferação, diferenciação, sobrevivência, progressão no ciclo celular e apoptose.

Verifica-se uma mutação activadora de um dos genes Ras em -20% de todos os tumores e a via Raf/MEK/ERK é activada em -30% de todos os tumores (Bos et al., Cancer Res. 49:4682-4689, 1989)(Hoshino et al., Oncogene 18:813-822, 1999). Os estudos recentes têm demonstrado que a mutação da B-Raf nos nevus da pele constitui um passo crítico na iniciação da neoplasia melanocítica (Pollock et al., Nature Genetics 25:1-2, 2002). Adicionalmente, os estudos mais recentes evidenciaram que uma mutação activadora no domínio de quinase de B-Raf ocorre em -66% dos melanomas, 12% dos carcinomas do cólon e 14% dos cancros hepáticos (Davies et al., Nature 417:949-954, 2002)(Yuen et al., Cancer Research 62:6451-6455, 2002)(Brose et al., Cancer Research 62:6997-7000, 2002).

Os inibidores da via Raf/MEK/ERK ao nível das quinases Raf poderão potencialmente ser eficazes como agentes terapêuticos contra tumores com receptores de tirosina quinase sobre-expressos ou mutantes, tirosina quinases intracelulares activadas, tumores com uma expressão aberrante de Grb2 (uma proteína adaptadora que permite a estimulação de Ras pelo factor de troca Sos), assim como tumores portadores de mutações activadoras da própria Raf. Nos ensaios clínicos iniciais, os inibidores da quinase Raf-1 que também inibem a B-Raf mostraram-se prometedores como agentes terapêuticos no tratamento do cancro (Crump, Current Pharmaceutical Design

8:2243-2248, 2002; Sebastien et al., Current Pharmaceutical Design 8:2249-2253, 2002). Ainda, um inibidor da quinase Raf administrado por via oral que inibe tanto a B-Raf como a C-Raf, BAY 43-9006, encontra-se actualmente em avaliação clínica a nível mundial em ensaios clínicos de fase I e II que incluem pacientes com tumores malignos diversos, incluindo melanomas (Tuveson et al., Cancer Cell 4:95-98, 2003).

Verificou-se que a desactivação da expressão de Raf em linhas celulares através da aplicação da tecnologia de RNA anti-senso suprime a tumorigenicidade mediada por Ras e por Raf (Kolch et al., Nature 349:416-428, 1991; Monia et al., Nature Medicine 2(6)668-675, 1996). Em estudos recentes, a redução dos níveis de B-Raf através da interferência sobre o RNA nas células de melanoma resultou numa inibição profunda da cascata de quinases MAP, na diminuição da capacidade proliferativa e na incapacidade para apoiar o crescimento celular independente da ancoragem (Tuveson et al., Cancer Cell 4:95-98, 2003).

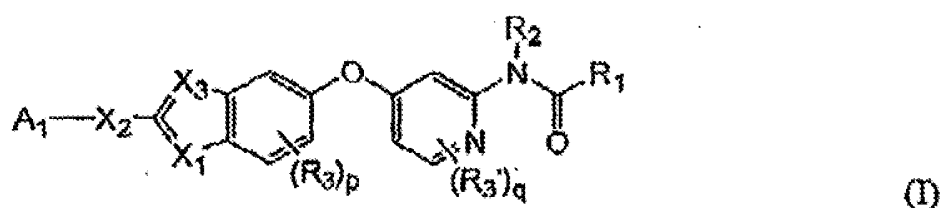
Têm sido descritos diversos inibidores da quinase Raf como exibindo eficácia na inibição da proliferação de células tumorais em ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* (ver, p.ex., as Patentes US Nos. 6.391.636, 6.358.932, 6.037.136, 5.717.100, 6.458.813, 6.204.467 e 6.268.391). Outras patentes e pedidos de patente sugerem o uso de inibidores da quinase Raf no tratamento da leucemia (ver, p.ex., as Patentes US Nos. 6.268.391 e 6.204.467, e os Pedidos de Patente Publicados US Nos. 20020137774; 20020082192; 20010016194 e 20010006975), ou no tratamento do cancro da mama (ver, p.ex., as Patentes US Nos. 6.358.932, 5.717.100, 6.458.813, 6.268.391 e 6.204.467, e o Pedido de Patente Publicado N° 20010014679).

Certos compostos de benzazol e o seu uso como inibidores da quinase Raf encontram-se expostos na W003082272 e no Pedido de Patente parcialmente publicado US N° 20040122237 A1. No

entanto, estes pedidos publicados não referem os compostos de carboxamida da presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São fornecidos novos compostos de benzazol substituídos e seus sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis, possuindo porções moleculares que aumentam a solubilidade, com a fórmula (I):



em que X_1 e X_3 são seleccionados de modo independente a partir de N, $-NR_4-$, $-O-$ ou $-S-$, correspondendo R_4 a hidrogénio ou a um alquilo inferior, e em que pelo menos um entre X_1 e X_3 terá de corresponder a N ou a $-NR_4-$;

X_2 é $-NH-$ ou $-(CH_2)_m-$, em que m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

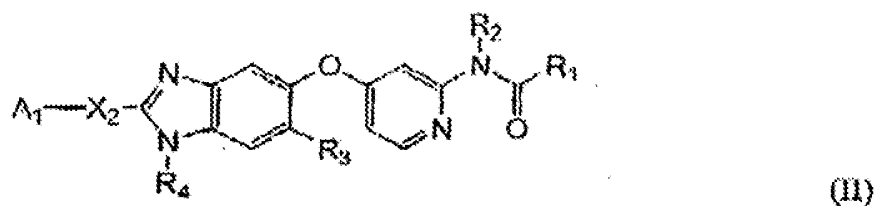
A_1 é um grupo substituído ou não substituído de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo policíclico, arilalquilo policíclico, heteroarilo, biarilo, heteroarilarilo ou heteroarilheteroarilo;

R_1 é hidrogénio ou um grupo substituído ou não substituído de alquilo inferior, alcoialquilo, alquilo inferior, amino, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo inferior-heterocicloalquilo, heteroaril-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocicloalquilo, aril-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocicloalquilo, ou heteroaril-alquilo inferior;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior;

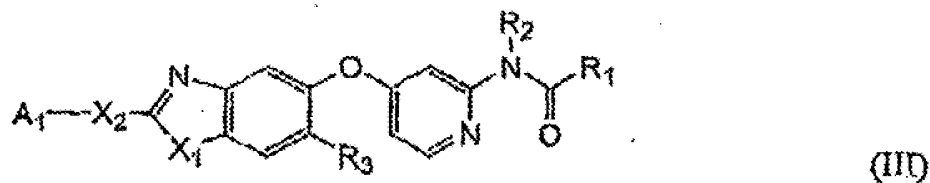
Cada R_3 e R_3' é seleccionado de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, hidroxí, ciano, alquilo inferior ou alcoxi inferior; e p e q são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutras formas de realização, são fornecidos novos compostos de benzimidazol substituídos com a fórmula (II):



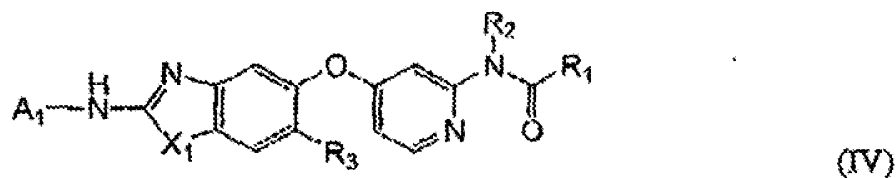
em que X_2 , A_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são tal como acima definido; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutras formas de realização, são fornecidos novos compostos de benzazol substituídos com a fórmula (III):



em que X_1 , X_2 , A_1 , R_1 , R_2 e R_3 são tal como acima definido; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutras formas de realização, são fornecidos novos compostos de benzazol substituídos com a fórmula (IV):



em que X_1 , A_1 , R_1 , R_2 e R_3 são tal como acima definido; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Em ainda outras formas de realização, são fornecidos novos compostos de benzimidazol substituídos com a fórmula (V):

substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutros aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de distúrbios relacionados com Raf num indivíduo humano ou animal que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI), eficaz para reduzir ou prevenir o crescimento do tumor no indivíduo.

Em ainda outros aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de distúrbios relacionados com Raf num indivíduo humano ou animal que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI), eficaz para reduzir ou prevenir o crescimento do tumor no indivíduo, em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro.

Em ainda outros aspectos, a presente invenção fornece composições terapêuticas compreendendo pelo menos um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI), em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento do cancro, tais como os que vulgarmente são utilizados na terapêutica oncológica.

Em ainda outros aspectos, a presente invenção fornece um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI) para uso como um produto farmacêutico. A presente invenção proporciona ainda o uso de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI) no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro.

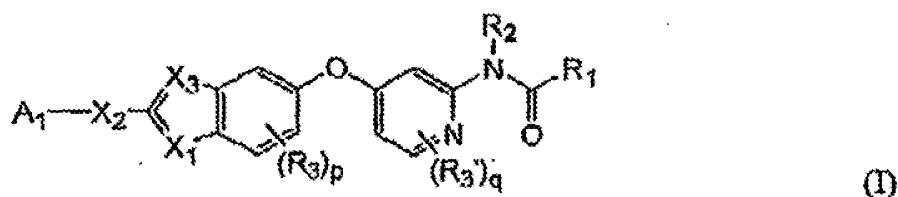
Os compostos segundo a invenção são úteis no tratamento de cancros, incluindo o melanoma maligno, carcinoma papilar da tiróide, colangiocarcinoma, carcinoma da vesícula biliar,

cancro colorectal, cancro do pulmão, cancro do pâncreas, leucemias, cancro da próstata, cancro do ovário e cancro da mama.

A invenção fornece ainda composições, métodos de uso e métodos de fabrico tais como os expostos na descrição detalhada da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA

De acordo com um aspecto da presente invenção, são fornecidos novos compostos de benzazol substituídos, e seus sais ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis, com a fórmula (I):



em que X_1 e X_3 são seleccionados de modo independente a partir de N, NR_4- , $-\text{O}$ ou $-\text{S}-$, em que R_4 é hidrogénio ou um alquilo inferior, e em que pelo menos um entre X_1 e X_3 terá de corresponder a N ou a $-\text{NR}_4-$;

X_2 é $-\text{NH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_m-$, em que m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

A_1 é um grupo substituído ou não substituído de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo policíclico, arilalquilo policíclico, heteroarilo, biarilo, heteroarilarilo ou heteroarilheteroarilo;

R_1 é hidrogénio ou um grupo substituído ou não substituído de alquilo inferior, alcoxialquilo, alquiloxi inferior, amino, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquiloalquilheterocicloalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo inferior, heterocicloalquilalquilo inferior, alquil inferior-heterocicloalquilo, arilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alquiloxi-

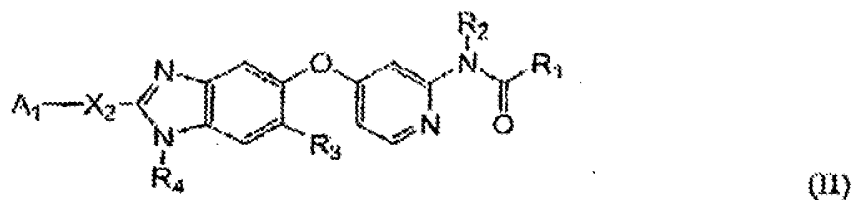
alquilheterociclo-alquilo inferior, ou heteroaril-alquilo inferior;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

Cada R₃ e R₃' é seleccionado de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, hidroxí, ciano, alquilo inferior ou alcoxi inferior; e p e q são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3;

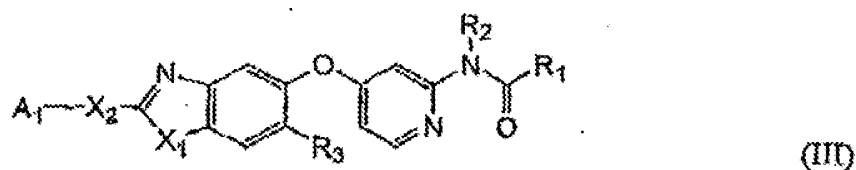
ou
um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Em alguns aspectos da invenção, X₁ na fórmula (I) é -NR₄-. Assim, em algumas formas de realização, são fornecidos novos compostos de benzimidazol substituídos com a fórmula (II):



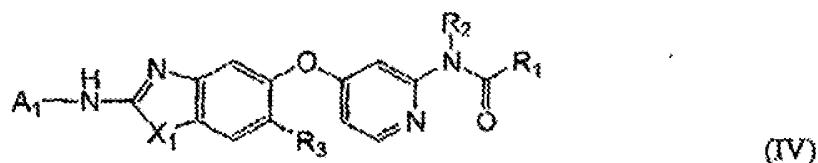
em que X₂, A₁, R₁, R₂, R₃ e R₄ são tal como acima definido; ou
um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Em outras formas de realização desta invenção, X₃ é N e X₄ é -CH- na fórmula (I). Assim, em alguns aspectos, a invenção fornece novos compostos de benzazol substituídos com a fórmula (III):



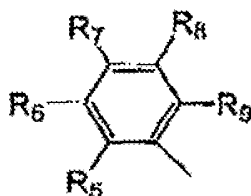
em que X₁, X₂, A₁, R₁, R₂ e R₃ são tal como acima definido; ou
um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutras formas de realização da invenção, X₂ é -NH- na fórmula (I). Assim, em alguns aspectos, são fornecidos novos compostos de benzazol substituídos com a fórmula (IV):

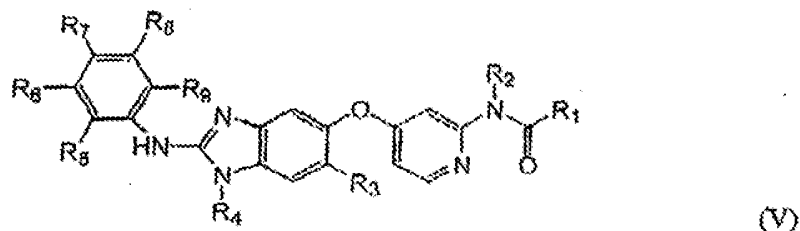


em que X_1 , A_1 , R_1 , R_2 e R_3 são tal como acima definido; ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável destes.

Em ainda outras formas de realização da invenção, X_1 é $-NR_4-$, X_2 é $-NH-$, X_3 é N , X_4 é $-CH-$ e A_1 na fórmula (I) tem a estrutura:



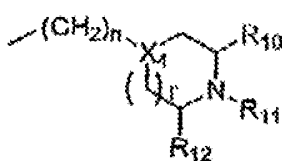
em que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, ciano, hidroxilo, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo. Assim, em alguns aspectos, são fornecidos novos compostos de benzimidazol substituídos com a fórmula (V):



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são tal como acima definido; e R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, ciano, hidroxilo, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo.

inferior, e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável destes. Em formas de realização representativas mas não limitativas, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 podem ser seleccionados de modo independente a partir de, por exemplo, hidrogénio, cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, tert-butilo, metiloxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, acetilo, e os grupos substituídos ou não substituídos de fenilo, feniloxi, furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, trifluorometilpiperidinilo, tiofenilo, piperazinilo e morfolinilo.

Em ainda outras formas de realização, R_1 na fórmula (V) possui a estrutura:



em que n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

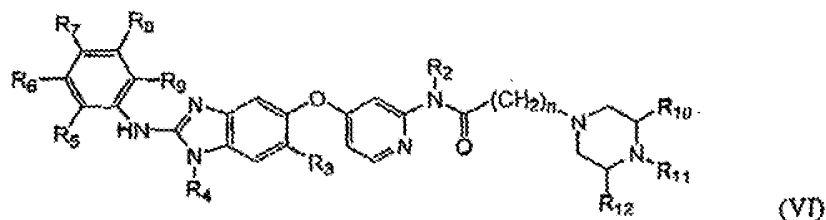
r é 1 ou 2;

X_4 é $-\text{CH}-$ ou N ;

R_{10} e R_{12} são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquilsulfonilo inferior, haloalquilsulfonilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; e

R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquiloxi inferior-alquilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo. Em algumas formas de realização presentemente preferidas, r é 1 e X_4 é N . Assim, em

alguns aspectos, a invenção fornece novos compostos de benzimidazol substituídos com a fórmula (VI):



em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 são tal como acima definido;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R_{10} e R_{12} são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquilsulfonilo inferior, halosulfonilalquilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; e R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquiloxi inferior-alquilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável destes.

Noutro aspecto, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de indivíduos humanos ou animais que sofram de um distúrbio relacionado com Raf, tal como o cancro. Assim, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de um indivíduo humano ou animal que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI), acima, isoladamente ou em combinação com outros agentes antitumorais.

Noutros aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de distúrbios relacionados com Raf num indivíduo

humano ou num animal que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV) ou (V), eficaz para reduzir ou prevenir o crescimento do tumor no indivíduo.

Em ainda outros aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento de distúrbios relacionados com Raf num indivíduo humano ou num animal que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade de um composto com a fórmula (I), (II), (III), (IV) ou (V), eficaz para reduzir ou prevenir o crescimento do tumor no indivíduo, em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento do cancro. São contemplados diversos agentes antitumorais adequados para uso em terapêutica de combinação com os métodos *in vitro* e os usos da presente invenção. De facto, a presente invenção contempla, de modo não limitativo, a administração de numerosos agentes antitumorais, tais como: agentes que induzem a apoptose; polinucleótidos (p.ex., ribozimas); polipéptidos (p.ex., enzimas); fármacos; mimetizadores biológicos; alcalóides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorais; antimetabolitos; hormonas; compostos de platina; anticorpos monoclonais conjugados com fármacos antitumorais, toxinas e/ou radionuclídeos; modificadores da resposta biológica (p.ex., interferões [p.ex. IFN- α , etc.] e interleuquinas [p.ex. IL-2, etc.], etc.); agentes de imunoterapia adoptiva; factores hematopoiéticos de crescimento; agentes que induzem a diferenciação da célula tumoral (p.ex. ácido all-trans-retinóico, etc.); reagentes de terapia genética; reagentes e nucleótidos de terapia anti-senso; vacinas antitumorais; inibidores da angiogénese, e semelhantes. Os peritos neste campo conhecem numerosos outros exemplos de compostos quimioterápicos e de terapêuticas antitumorais adequados para

coadministração com os compostos apresentados com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI).

Nas formas de realização preferidas, os agentes antitumorais a usar em combinação com os compostos da presente invenção compreendem agentes que induzem ou estimulam a apoptose. Os agentes que induzem a apoptose incluem, de forma não limitativa, radiação; inibidores das quinases (p.ex., inibidor da quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico [EGFR], inibidor da quinase do receptor do factor de crescimento do endotélio vascular [VEGFR], inibidor da quinase do receptor do factor de crescimento dos fibroblastos [FGFR], inibidor da quinase I do receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas [PGFR], e inibidores das quinases Ber-Abl tais como o Gleevec® [mesilato de imatinib ou STI-571]); moléculas anti-senso; anticorpos [p.ex., o anticorpo monoclonal anti-HER Herceptin® e o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituxan®]); anti-estrogénios [p.ex., raloxifeno e tamoxifeno]; anti-androgénios [p.ex., flutamida, bicalutamida, finasteride, amino-glutetamida, ketoconazol e corticosteróides]; inibidores da ciclooxygenase 2 [COX-2] [p.ex., Celecoxib®, meloxicam, NS-398, e fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINES)]; e fármacos quimioterápicos antitumorais [p.ex., irinotecan (Camptosar®), CPT-11, fludarabina (Fludara®), dacarbazina (DTIC®), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg®, VP-16, cisplatina, 5-FU, doxorubicina, docetaxel (Taxotere® ou taxol, dacarbazina, aldesleucina, capecitabina e Iressa® (gefitinib)]; moléculas de sinalização celular, ceramidas e citocinas; e staurosporina, e semelhantes.

Em algumas das formas de realização deste aspecto da invenção, os agentes antitumorais a ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem, por exemplo, dacarbazina, irinotecan, topotecan, gemcitabina, 5-

fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcalóides da vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab e trastuzumab.

Noutros aspectos, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto com a fórmula I, II, III, IV ou V, juntamente com um transportador farmaceuticamente aceitável adequado para administração a um indivíduo humano ou animal, isoladamente ou em combinação com outros agentes antitumorais.

Noutros aspectos, a presente invenção fornece métodos de fabrico dos compostos com a fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) ou (VI), tal como aqui descrito.

Em ainda outros aspectos, a presente invenção fornece compostos que são inibidores da enzima quinase Raf. Uma vez que a enzima é uma efectora a jusante de p21^{ras}, os inibidores aqui expostos tornam-se úteis em composições farmacêuticas para uso veterinário ou humano nos casos em que a inibição da via da quinase Raf é indicada, p.ex., no tratamento de tumores e/ou do crescimento de células tumorais mediado pela quinase Raf. Em particular, os compostos são úteis para o tratamento do cancro humano ou animal, p.ex. murino, uma vez que a progressão destes cancros é dependente da cascata de transdução de sinal da proteína ras e, deste modo, é susceptível ao tratamento por interrupção da cascata através da inibição da actividade da quinase Raf. Deste modo, os compostos da invenção são úteis no tratamento de cancros, como por exemplo melanoma maligno, carcinoma papilar da tiróide, colangiocarcinoma, carcinoma da vesícula biliar, cancro colorectal, cancro do pulmão, cancro do pâncreas, leucemias, cancro da próstata, cancro do ovário e cancro da mama.

O termo “inibidor da Raf” é aqui usado para designar um composto que exhibe uma CI₅₀ relativamente à actividade da quinase Raf de não mais do que cerca de 100 µM, e mais

tipicamente de não mais do que cerca de 50 μM , tal como medido pelo Ensaio de Filtração de Raf/Mek, genericamente descrito mais adiante. As isoformas preferidas de quinase Raf que são inibidas pelos compostos da presente invenção incluem a A-Raf, B-Raf e C-Raf (Raf-1). "CI₅₀" é a concentração de inibidor que reduz a actividade de um enzima (p.ex., Raf quinase) até metade do nível máximo. Descobriu-se que os compostos representativos da presente invenção exibem actividade inibitória contra a Raf. Os compostos da presente invenção exibem preferencialmente uma CI₅₀ relativamente à Raf de não mais do que cerca de 10 μM , mais preferencialmente de não mais do que cerca de 5 μM , mais preferencialmente de não mais do que cerca de 1 μM , e ainda mais preferencialmente de não mais do que cerca de 200 nM, tal como medido pelos ensaios da quinase Raf aqui descritos.

Tal como aqui é usado, o termo "benzazol" inclui benzimidazóis, benzotiazóis e benzoxazóis.

O termo "alquilo" refere-se a grupos alquilo que não contêm heterátomos. Assim, o termo inclui grupos alquilo de cadeia simples tais como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo e semelhantes. O termo abrange igualmente os isómeros de cadeia ramificada dos grupos alquilo de cadeia simples, incluindo, de forma não limitativa, os seguintes grupos que são apresentados com fins exemplificativos: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, e outros. O termo inclui igualmente grupos alquilo cíclicos tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, cicloheptilo e ciclooctilo, assim como estes anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia simples e ramificada tais como os acima definidos. Assim, o termo "grupos alquilo" inclui grupos alquilo primários, grupos alquilo secundários e grupos alquilo terciários. Os grupos alquilo preferidos incluem grupos alquilo de cadeias simples e ramificadas e grupos alquilo cíclicos que possuem entre 1 e 12 átomos de carbono.

Tal como aqui é usado, o termo "alquilo inferior" inclui os grupos alquilo substituídos ou não substituídos de cadeia simples ou ramificada possuindo de 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos de alquilo inferior representativos incluem, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo e semelhantes. Os grupos de alquilo inferior podem ter substituintes, tal como grupos halo, hidroxí, amino, nitro e/ou ciano, e semelhantes. Os grupos representativos de alquilo inferior halo-substituídos e hidroxí-substituídos incluem clorometilo, triclorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, fluoroetilo, hidroxietilo, perfluoropentilo, perfluoroheptilo e semelhantes. Outras porções moleculares de alquilo inferior substituído adequadas incluem, por exemplo, aralquilo, aminoalquilo, aminoaralquilo, carbonilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, aminoalcoxialquilo e arilaminoalquilo.

O termo "alcoxi inferior", tal como aqui é usado, refere-se a RO- em que R é um alquilo inferior. Os exemplos representativos de grupos alcoxi inferior incluem metoxi, etoxi, t-butoxi, trifluorometoxi e semelhantes.

Tal como aqui é usado, o termo "halogénio" ou "halo" refere-se a grupos cloro, bromo, fluoro e iodo. "Haloalquilo" refere-se a um radical alquilo substituído com um ou mais

átomos de halogénio. O termo "haloalquilo inferior" refere-se a um radical alquilo inferior substituído com um ou mais átomos de halogénio. O termo "haloalcoxi" refere-se a um radical alcoxi substituído com um ou mais átomos de halogénio. O termo "haloalcoxi inferior" refere-se a um radical alcoxi inferior substituído com um ou mais átomos de halogénio.

O termo "amino" refere-se ao grupo -NH_2 . O termo "alquilamino" refere-se ao grupo $\text{-NRR}'$ em que cada R e R' é seleccionado de modo independente a partir de hidrogénio ou de um alquilo inferior. O termo "arilamino" refere-se ao grupo $\text{-NRR}'$ em que R é arilo e R' é hidrogénio, um alquilo inferior, um arilo ou um aralquilo inferior. O termo "aralquilamino" refere-se ao grupo $\text{-NRR}'$ em que R é um aralquilo inferior e R' é hidrogénio, um alquilo inferior, um arilo ou um aralquilo inferior.

O termo "aminoácido" refere-se a aminoácidos alfa e beta possuindo uma estereoquímica D- ou L-, e inclui, de forma não limitativa, aminoácidos sintéticos, não naturais possuindo cadeias laterais diferentes das encontradas nos 20 aminoácidos comuns. Os aminoácidos não naturais estão disponíveis no mercado ou podem ser preparados de acordo com a patente US 5.488.131 e as referências aqui citadas. Os aminoácidos podem ainda ser substituídos de modo a conter modificações aos seus grupos amino, carboxi ou de cadeia lateral. Estas modificações incluem os numerosos grupos protectores vulgarmente usados em síntese de péptidos.

O termo "alcoxialquilo" refere-se ao grupo $\text{-alk}_1\text{-O-alk}_2$ em que alk_1 é alquilo ou alquenilo e alk_2 é alquilo ou alquenilo. O termo "alcoxialquilo inferior" refere-se a um alcoxialquilo em que alk_1 é um alquilo inferior ou alquenilo inferior e alk_2 é um alquilo inferior ou alquenilo inferior. O termo "ariloxialquilo" refere-se ao grupo -alquil-O-arilo . O termo

“aralcoxialquilo” refere-se ao grupo -alquilenil-O-aralquilo, em que o aralquilo é um aralquilo inferior.

O termo “alcoxialquilamino” refere-se ao grupo -NR- (alcoxialquilo), em que R é tipicamente hidrogénio, aralquilo inferior ou alquilo inferior. O termo “amino-alcoxialquilo inferior” refere-se a um aminoalcoxialquilo em que o alcoxialquilo é um alcoxialquilo inferior.

O termo “aminocarbonilo” refere-se ao grupo $-C(O)-NH_2$. “Aminocarbonilo substituído” refere-se ao grupo $-C(O)-NRR'$ em que R é um alquilo inferior e R' é hidrogénio ou um alquilo inferior. O termo “arilaminocarbonilo” refere-se ao grupo $-C(O)-NRR'$ em que R é um arilo e R' é hidrogénio, um alquilo inferior ou arilo. O termo “aralquilaminocarbonilo” refere-se ao grupo $-C(O)-NRR'$ em que R é um aralquilo inferior e R' é hidrogénio, alquilo inferior, arilo ou aralquilo inferior.

O termo “aminosulfonilo” refere-se ao grupo $-S(O)_2-NH_2$. “Aminosulfonilo substituído” refere-se ao grupo $-S(O)_2-NRR'$ em que R é um alquilo inferior e R' é hidrogénio ou um alquilo inferior. O termo “aralquilaminosulfonilarilo” refere-se ao grupo -aril- $S(O)_2-NH$ -aralquilo, em que o aralquilo é um aralquilo inferior.

“Carbonilo” refere-se ao grupo divalente $-C(O)-$.

“Carboniloxi” refere-se genericamente ao grupo $-C(O)-O$. Tais grupos incluem ésteres, $-C(O)-O-R$, em que R é um alquilo inferior, cicloalquilo, arilo ou aralquilo inferior. O termo “carboniloxicicloalquilo” refere-se genericamente tanto a um “carboniloxicarbocicloalquilo” como a um “carboniloxiheterocicloalquilo”, i.e., em que R é um carbocicloalquilo ou um heterocicloalquilo, respectivamente. O termo “arilcarboniloxi” refere-se ao grupo $-C(O)-O$ -arilo, em que o arilo é monocíclico ou policíclico, carbocicloarilo ou heterocicloarilo. O termo “aralquilcarboniloxi” refere-se ao

grupo $-C(O)-O-$ aralquilo, em que o aralquilo é um aralquilo inferior.

O termo "sulfonilo" refere-se ao grupo $-SO_2-$. "Alquilsulfonilo" refere-se a um sulfonilo substituído com a estrutura $-SO_2R-$ em que R é alquilo. Os grupos alquilsulfonilo utilizados nos compostos da presente invenção são tipicamente grupos de alquilsulfonilo inferior possuindo de 1 a 6 átomos de carbono na sua estrutura principal. Assim, os grupos alquilsulfonilo tipicamente utilizados em compostos segundo a presente invenção incluem, por exemplo, metilsulfonilo (i.e., em que R é metilo), etilsulfonilo (i.e., em que R é etilo), propilsulfonilo (i.e., em que R é propilo), e semelhantes. O termo "arilsulfonilo" refere-se ao grupo $-SO_2-$ arilo. O termo "aralquilsulfonilo" refere-se ao grupo $-SO_2-$ aralquilo, em que o aralquilo é aralquilo inferior. O termo "sulfonamido" refere-se ao grupo $-SO_2NH_2$.

Tal como aqui é usado, o termo "carbonilamino" refere-se ao grupo divalente $-NH-C(O)-$ em que o átomo de hidrogénio ligado ao azoto da porção amida do grupo carbonilamino pode ser substituído por um grupo de alquilo inferior, arilo ou aralquilo inferior. Tais grupos incluem porções moleculares tais como ésteres de carbamato ($-NH-C(O)-O-R$) e amidas $NH-C(O)-O-R$, em que R é um alquilo inferior de cadeia simples ou ramificada, cicloalquilo, ou arilo ou aralquilo inferior. O termo "alquilcarbonilamino inferior" refere-se a um alquilcarbonilamino em que R é um alquilo inferior possuindo de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono na sua estrutura principal. O termo "arilcarbonilamino" refere-se ao grupo $NH-C(O)-R$ em que R é um arilo. Similarmente, o termo "aralquilcarbonilamino" refere-se ao carbonilamino em que R é um aralquilo inferior. Tal como aqui é usado, o termo "aminocarbonilo" refere-se ao grupo divalente $-C(O)-NH-$ em que o átomo de hidrogénio ligado ao azoto da porção amida do grupo

carbonilamino pode ser substituído por um grupo alquilo inferior, arilo ou aralquilo inferior, tal como acima descrito.

Tal como aqui é usado, o termo "guanidino" ou "guanidilo" refere-se a porções moleculares derivadas da guanidina, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$. Tais porções moleculares incluem as ligadas ao átomo de azoto que possui a ligação dupla formal (a posição "2" da guanidina, p.ex., diaminometilenamino, $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}-$) e as ligadas a qualquer dos átomos de azoto que possuem uma ligação simples formal (as posições "1" e "3" da guanidina, p.ex., $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$). Os átomos de hidrogénio ligados a qualquer dos azotos podem ser substituídos por um substituinte adequado, tal como alquilo inferior, arilo ou aralquilo inferior.

Tal como aqui é usado, o termo "amidino" refere-se às porções moleculares $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'-$ (estando o radical situado sobre o azoto "N¹") e $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}-$ (estando o radical situado sobre o azoto "N²"), em que R e R' pode ser hidrogénio, alquilo inferior, arilo ou aralquilo inferior.

"Cicloalquilo" refere-se a um substituinte monocíclico ou policíclico, heterocíclico ou de alquilo carbocíclico. Os substituintes de cicloalquilo típicos possuem entre 3 e 8 átomos estruturais (i.e., do anel) em que cada átomo estrutural corresponde a carbono ou a um heteroátomo. O termo "heterocicloalquilo" refere-se a substituintes cicloalquílicos que possuem entre 1 e 5, e mais tipicamente entre 1 e 4 heterátomos na estrutura do anel. Os heteroátomos adequados para uso nos compostos da presente invenção são o azoto, oxigénio e enxofre. As porções moleculares de heterocicloalquilo representativas incluem, por exemplo, morfolino, piperazinil, piperadinil e semelhantes. Os grupos de carbocicloalquilo são grupos de cicloalquilo em que todos os átomos do anel correspondem a carbono. Quando usados em associação a substituintes de cicloalquilo, o termo

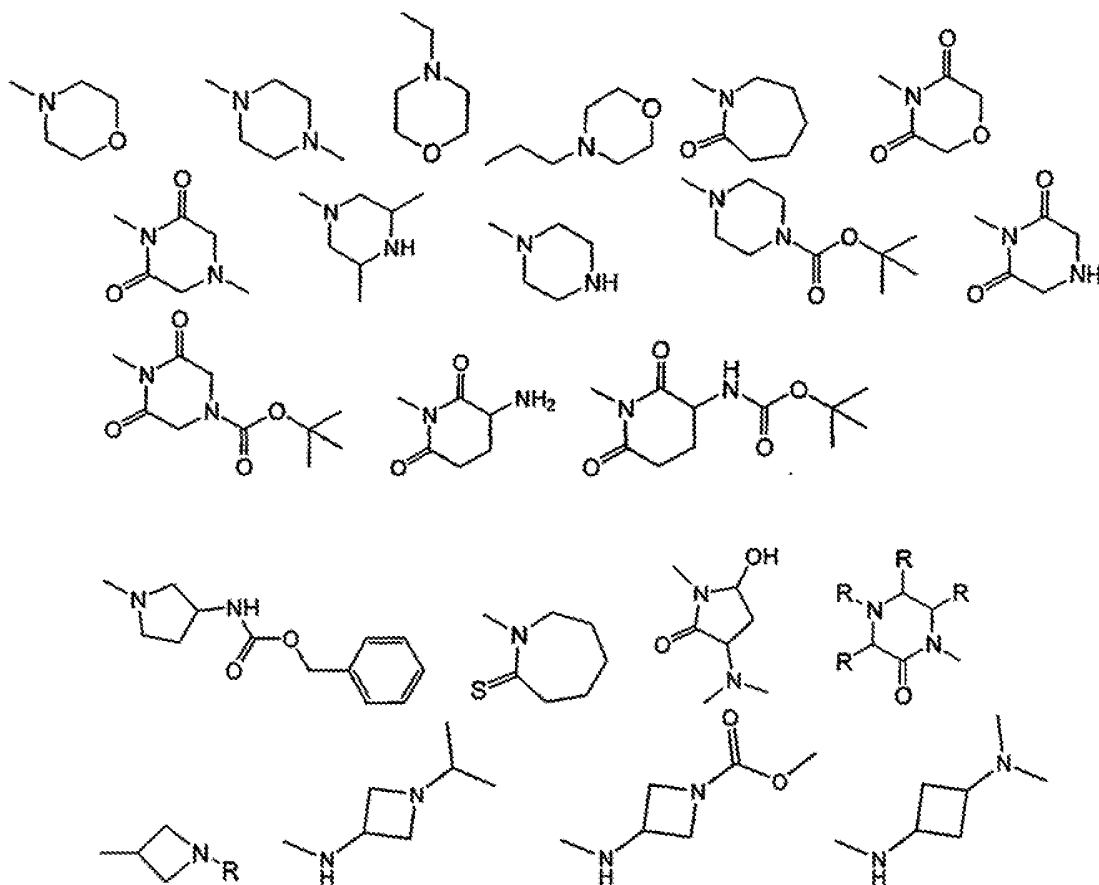
“policíclico” refere-se a estruturas cíclicas de alquilo fundidas ou não fundidas. Os exemplos de tais estruturas policíclicas incluem compostos bicíclicos possuindo dois átomos de ponte ligados por três ou mais braços. Um exemplo de uma estrutura bicíclica é o biciclo[2.2.1]heptano, em que os átomos de ponte estão ligados por três braços possuindo respectivamente dois, dois, e um átomos de carbono.

O termo “heterociclo substituído” ou “grupo heterocíclico” ou heterociclo, tal como aqui é usado, refere-se a qualquer anel de 3 ou 4 membros contendo um heteroátomo seleccionado a partir de azoto, oxigénio e enxofre, ou a um anel de 5 ou 6 membros contendo entre um e três heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em azoto, oxigénio ou enxofre; sendo que o anel de 5 membros possui de 0-2 ligações duplas e o anel de 6 membros possui de 0-3 ligações duplas; os átomos de azoto e de enxofre poderão opcionalmente ser oxidados; os heteroátomos de azoto e enxofre poderão opcionalmente ser quaternizados; e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima se encontra fundido a um anel de benzeno ou a outro anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, acima definido de forma independente. O termo “heterociclo” inclui, deste modo, anéis nos quais o azoto é o heteroátomo, assim como anéis parcialmente e totalmente saturados. Os heterociclos preferidos incluem, por exemplo: diazapirolo, pirrolo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidilo, N-metilazetidilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo,

benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo e benzotienilo.

As porções moleculares heterocíclicas podem ser não substituídas, ou monosubstituídas ou disubstituídas com diversos substituintes seleccionados de modo independente a partir de hidroxí, halo, oxo ($C=O$), alquilimino ($RN=$, em que R é um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, cicloalquilo ou haloalquilo.

Os grupos heterocíclicos poderão estar ligados em diversas posições, tal como se tornará evidente para os peritos nos campos da química orgânica e da química médica à luz desta exposição.

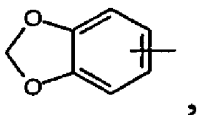




em que R é H ou um substituinte heterocíclico, tal como aqui descrito.

Os substituintes heterocíclicos representativos incluem, por exemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidínilo, tiazolilo, furanilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, naftpiridinilo, indazolilo e quinolizínilo.

O termo "arilo" refere-se a grupos aromáticos monocíclicos e policíclicos opcionalmente substituídos que possuem entre 3 e 14 átomos de carbono ou heteroátomos estruturais, e inclui tanto os grupos arilo carbocíclicos como os grupos arilo heterocíclicos. Os grupos arilo carbocíclicos são grupos arilo nos quais todos os átomos de anel no anel aromático correspondem a carbono. O termo "heteroarilo" refere-se a grupos arilo possuindo entre 1 e 4 heteroátomos como átomos de anel num anel aromático, correspondendo os átomos de anel remanescentes a átomos de carbono. Quando usado em associação a substituintes de arilo, o termo "arilo policíclico" refere-se a estruturas cíclicas fundidas e não fundidas em que pelo menos uma estrutura cíclica é aromática, tal como, por exemplo, benzodioxozolo (que possui uma estrutura heterocíclica fundida a um grupo fenilo, i.e.,

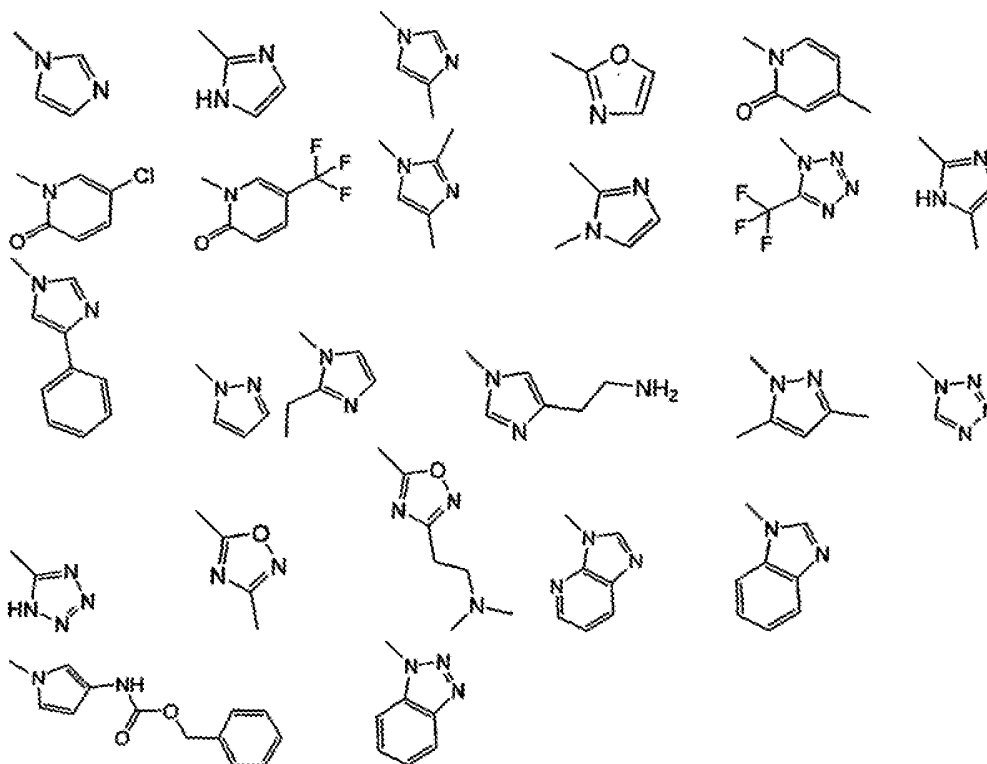


naftilo, e semelhantes. Como exemplos de porções moleculares de arilo utilizadas como substituintes em compostos da

presente invenção encontram-se o fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo, benzimidazolilo e semelhantes.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um grupo arilo. Tipicamente, os grupos aralquilo utilizados em compostos da presente invenção possuem entre 1 e 6 átomos de carbono incorporados na porção alquilo do grupo aralquilo. Os grupos aralquilo adequados para uso em compostos da presente invenção incluem, por exemplo, benzilo, picolilo e semelhantes.

Os grupos de heteroarilo representativos incluem, por exemplo, os apresentados abaixo. Estes grupos de heteroarilo podem ser submetidos a substituições adicionais e poderão ser ligados em posições diversas, tal como se tornará evidente para os peritos nos campos da química orgânica e da química médica à luz desta exposição.



Os grupos heteroarilo representativos incluem, por exemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidínilo, tiazolilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo e pirazinilo.

O termo "biarilo" refere-se a um grupo ou substituinte ao qual dois grupos arilo, que não estão condensados um ao outro, se encontram ligados. Os exemplos de compostos biarilo incluem, por exemplo, fenilbenzeno, difenildiazeno, 4-metiltio-1-fenilbenzeno, fenoxibenzeno, (2-feniletinil)benzeno, difenilcetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil)benzeno, fenilbenzilamina, (fenilmetoxi)benzeno, e semelhantes. Os grupos biarilo opcionalmente substituídos preferidos incluem: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 1,4-difenilbenzeno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[benzilamino]acetamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]acetamida, 2-(ciclopropilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[(2-metilpropil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 5-fenil-2H-benzo[d]1,3-dioxoleno, 2-cloro-1-metoxi-4-fenilbenzeno, 2-[(imidazolilmetil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]-acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenzeno, N-(2-aminoetil)[4-(2-feniletinil)fenil]-carboxamida, 2-[[4-(fluorofenil)metil]amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil] acetamida, 2-[[4-(metilfenil)metil]amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-(trifluorometil)benzeno, 1-butil-4-fenilbenzeno, 2-(ciclohexilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etilmetilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(butilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(4-piridilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(quinuclidin-3-ilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]pirrolidin-2-ilcarboxamida, 2-amino-3-metil-N-[4-(2-

feniletinil)fenil]butanamida, 4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenilamina, 2-(dimetilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]-acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]acetamida, 4-etil-1-fenilbenzeno, 1-[4-(2-feniletinil)fenil]etan-1-ona, N-(1-carbamoil-2-hidroxipropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]carboxamida, N-[4-(2-feniletinil)-fenil]propanamida, 4-metoxifenil-fenilcetona, fenil-N-benzamida, (tert-butoxi)-N-[(4-fenilfenil)metil]carboxamida, ácido 2-(3-fenilfenoxi)etano-hidroxâmico, propanoato de 3-fenilfenilo, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenzeno e [4-(2-feniletinil)fenil]pirrol.

O termo "heteroarilarilo" refere-se a um grupo biarilo em que um dos grupos arilo é um grupo heteroarilo. Os exemplos de grupos heteroarilarilo incluem, por exemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazol, 5-(2-feniletinil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiodiazol, 2-(2-feniletinil)pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinilfenil)-furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrol, e semelhantes. Os grupos heteroarilarilo opcionalmente substituídos preferidos incluem: 5-(2-feniletinil)pirimidin-2-ilamina, 1-metoxi-4-(2-tienil)benzeno, 1-metoxi-3-(2-tienil)benzeno, 5-metil-2-fenilpiridina, 5-metil-3-fenilisoxazol, 2-[3-(trifluorometil)fenil]furano, 3-fluoro-5-(2-furil)-2-metoxi-1-prop-2-enilbenzeno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-tienil))-metano, 5-[(4-metilpiperazinil)metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil)tiofeno, 4-metiltio-1-(2-tienil)benzeno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (tert-butoxi)-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]carboxamida, hidroxil-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]-amida, 2-(fenilmetiltio)piridina e benzilimidazol.

O termo "heteroarilheteroarilo" refere-se a um grupo biarilo em que ambos os grupos arilo são um grupo heteroarilo. Os exemplos de grupos heteroarilheteroarilo incluem, por

exemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolilpirazina e semelhantes. Os grupos heteroarilheteroarilo opcionalmente substituídos preferidos incluem: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furano, dietil-(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina, e dimetil{2-[2-(5-metilpirazin-2-il)etinil](4-piridil)}amina.

“Opcionalmente substituído” ou “substituído” refere-se à substituição de um ou mais átomos de hidrogénio por um radical monovalente ou divalente. Os grupos de substituição adequados incluem, por exemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonil, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilamino inferior, haloalquilamino inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alcoxialquilo inferior, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo e semelhantes. Quando usados em associação a uma lista de substituintes, os termos “substituído e não substituído” aplicam-se a cada membro dessa lista. Por exemplo, a frase “arilo, heteroarilo ou alquilo substituído e não substituído” pretende especificar grupos arilo, heteroarilo e alquilo que são, cada um, substituídos ou não substituídos.

O grupo substituinte pode, ele próprio, ser substituído. O grupo de substituição do grupo substituinte pode ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R ou cicloalquilo, em que R é tipicamente hidrogénio, hidroxilo ou alquilo inferior.

Quando o substituinte substituído inclui um grupo de cadeia simples, a substituição pode ocorrer tanto no interior da cadeia (p.ex., 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo e semelhantes) como na extremidade da cadeia (p.ex., 2-

hidroxietilo, 3-cianopropilo e semelhantes). Os substituintes substituídos poderão constituir arranjos de cadeia simples, ramificada ou cíclica de carbonos ou heteroátomos ligados covalentemente.

Tal como aqui é usado, o termo “grupo protector de carboxi” refere-se a um grupo carbonilo que foi esterificado com um dos grupos éster protectores de ácidos carboxílicos que são vulgarmente usados para bloquear ou proteger a função de ácido carboxílico enquanto têm lugar reacções que envolvem outros locais funcionais do composto. Adicionalmente, um grupo protector de carboxi pode ser ligado a um suporte sólido, de forma a que o composto permaneça ligado ao suporte sólido sob a forma de carboxilato até que seja clivado por hidrólise, libertando-se então o ácido livre correspondente. Os grupos protectores de carboxi representativos incluem, por exemplo, ésteres de alquilo inferior, amidas secundárias e semelhantes.

Tal como aqui é usado, o termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” refere-se aos sais ácidos ou de metais alcalino-terrosos, não tóxicos, dos compostos com a Fórmula I. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos com a Fórmula I, ou fazendo reagir separadamente as funções básicas ou ácidas com, respectivamente, um ácido ou base orgânico ou inorgânico adequado. Os sais representativos incluem, de modo não limitativo, os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato,

succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenosulfonato e undecanoato. Ainda, os grupos básicos contendo azoto podem ser quaternizados com agentes como haletos de alquilo inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo; sulfatos de dialquilo tais como os sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo, haletos de cadeia longa tais como os cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo, haletos de aralquilo tais como os brometos de benzilo e fenetilo, e outros. São deste modo obtidos produtos solúveis ou dispersíveis em água ou óleo.

Os exemplos de ácidos que podem ser utilizados para formar sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis incluem, como ácidos inorgânicos, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e, como ácidos orgânicos, ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfônico, ácido succínico e ácido cítrico. Os sais de adição básica podem ser preparados *in situ*, durante o isolamento e purificação finais dos compostos com a fórmula (I), ou separadamente, fazendo reagir as porções moleculares de ácido carboxílico com uma base adequada, tal como o hidróxido, o carbonato ou o bicarbonato de um catião metálico farmacologicamente aceitável, ou a amônia, ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, de forma não limitativa, catiões baseados nos metais alcalinos e alcalino-terrosos, tais como o sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, sais de alumínio e semelhantes, assim como catiões não tóxicos de amônio, amônio quaternário e amina, incluindo, de modo não limitativo, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina e semelhantes. Outras aminas orgânicas representativas, úteis para a formação de sais de adição básica, incluem a

dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e semelhantes.

Tal como aqui é usado, o termo “éster farmacêuticamente aceitável” refere-se a ésteres que se hidrolizam *in vivo* e inclui os que se degradam facilmente no organismo humano para libertar o composto-mãe ou um seu sal. Os grupos éster adequados incluem, por exemplo, os derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacêuticamente aceitáveis, particularmente os ácidos alcanóico, alquenóico, cicloalcanóico e alcanodióico, em que cada porção molecular de alquilo ou alquenilo não tenha mais do que 6 átomos de carbono. Os exemplos particulares de ésteres incluem os formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

O termo “cancro” refere-se a doenças cancerosas que podem ser benéficamente tratadas pela inibição da quinase Raf, incluindo, por exemplo, cancros como o melanoma maligno, carcinoma papilar da tiróide, colangiocarcinoma, carcinoma da vesícula biliar, cancro colorectal, cancro do pulmão, cancro do pâncreas, leucemias, cancro da próstata, cancro do ovário e cancro da mama.

Nas formas de realização ilustrativas da invenção, A₁ poderá ser, por exemplo, fenilo, fenilalquilo, piridilo, pirimidinilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, alquilbenzoato, tiofeno, tiofeno-2-carboxilato, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, {trifluorometil}tiofenilo, morfolinilo, N-piperazinilo, N-morfolinilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, quinuclidinilo, imidazolilo, benzimidazolilo,

imidazolilfenilo, fenilimidazolilo, ftalamido, naftilo, naftalenilo, benzofenona, anilinilo, anisolilo, quinolinilo, quinolinolilo, fenilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, 9H-fluoren-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, furanilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, 4-diazepan-1-ilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrolidin-1-ilo e 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, os quais podem ser substituídos com um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em hidroxilo, nitro, ciano, halo, e os grupos substituídos ou não substituídos amino, imino, tio, sulfonil, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilamino inferior, haloalquilamino inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alcoxialquilo inferior, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo inferior, heterocicloalquil-alquilaminocarbonilo inferior, carboxil-alquilaminocarbonilo inferior, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo e semelhantes. Noutras formas de realização, A₁ poderá ser um fenilo substituído, por exemplo, os grupos substituídos ou não substituídos hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, alquilfenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, alcoxialquilfenilo, halofenilo, dihalofenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, alquilhalofenilo, alcoxihalofenilo, alquilotiofenilo, aminofenilo, nitrofenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, alcoxibifenilo, ciclohexilfenilo, feniloxifenilo, dialquilaminofenilo, morfolinilfenilo, heterociclilcarbonilfenilo, heterociclilfenilo, heterociclil-alquilfenilo, furanilfenilo, (1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil) fenilo, pirimidin-5-ilfenilo e quinolidinilfenilo. Noutras

formas de realização ainda, A₁ é um fenilo substituído seleccionado a partir do grupo que consiste em clorofenilo, fluorofenilo, bromofenilo, iodofenilo, diclorofenilo, difluorofenilo, dibromofenilo, fluoroclorofenilo, bromoclorofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, alquilbromofenilo, trifluorometilbromofenilo, alquil-clorofenilo, trifluorometilclorofenilo, alquilfluorofenilo e trifluorometilfluorofenilo.

Em formas de realização representativas da invenção, os compostos da invenção incluem, por exemplo, 4-[(2-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(3-clorofenil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(4-bromofenil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-{[2-(fenilamino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi}piridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]amino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-[(2-(metilpropil)amino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi)piridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(4-(dimetilamino)naftalen-1-il]amino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-[(4-nitrofenil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)piridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-[(fenilcarbonil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)piridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-[(fenilmetil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)piridina-2-carboxamida, 4-[[6-[(2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il]oxi)-1H-benzimidazol-2-il]amino]benzoato de metilo, 4-[(2-[(4-clorofenil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(2-(etiloxi)fenil]amino)-1H-benzimidazol-6-il]oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi)piridina-2-carboxamida, 4-[(2-[(4-iodo-

fenil)-amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(2-{[4-(trifluorometil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-6-il} oxi)]piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(furan-2-ilmetil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metil piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromo-3-metilfenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-acetilfenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il}-oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil -4-({2-[(2,4,6-trimetilfenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi) piridina-2-carboxamida, 4-[(2-{[4-(1,1-dimetiletil)-fenil] amino}-1H-benzimidazol-6-il) oxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(2-bromofenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(3-bromofenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(2-clorofenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-metil piri-dina-2-carboxamida, 3-{[6-({2-[(metilamino) carbonil] piridin-4-il} oxi)-1-H-benzimidazol-2-il] amino} tiofeno-2-carboxilato de metilo, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1H-benzimidazol-6-il} oxi)-N-(3R,5R)-5-[(metiloxi)metil] pirrolidin-3-il]piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-metil piridina-2-carboxamida, 4-[(2-{[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida, N-metil-4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil) fenil] amino}-1H-benzimidazol -5-il} oxi)]piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-etilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-(2-hidroxietil)piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida, N-(4-bromofenil)-1-metil-5-{[2-(pirrolidin-1-il carbonil) piridin-4-il] oxi}-1-H-

benzimidazol-2-amina, (3R)-3-(metiloxi)-4-[(4-[(2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-carbonil)amino] piperidina-1-carboxilato de etilo, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)-N-[2-dimetilamino) etil] piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino] - 1 - metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino] -1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)-N-(2-morfolin-4-iletil) piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino] -1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi) -N-(piperidin-4-ilmetil)piridina-2-carboxamida, 5-({2-[(3-aminopirrolidin-1-il) carbonil]piridin-4-il}oxi)-N-(4-bromofenil)-1-metil-1H-benzimidazol-2-amina, 4-({2-[(4-bromofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)-N-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il] piridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) -N-piperidin-3-ilpiridina-2-carboxamida, 4-({2-[(4-bromofenil) amino] -1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)-N-(1,3-tiazol-2-il) piridina-2-carboxamida, e 4-({2-[(4-bromofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)-N-[(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil] piridina-2-carboxamida, (4-{2-[(4-bromofenil)amino]benzotiazol -5-iloxi})(2-piridil))-N-metilcarboxamida, 4-{2-[(4-bromofenil) amino] benzoxazol-5-iloxi}-(2-piridil))-N-metilcarboxamida, e outros compostos representativos expostos nos Exemplos.

Noutros aspectos, a presente invenção relaciona-se com os processos de preparação dos compostos com as Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) e (VI) e aos compostos intermediários de síntese que são úteis nestes processos.

Os compostos da invenção compreendem átomos de carbono assimetricamente substituídos. Tais átomos de carbono assimetricamente substituídos podem resultar em que os compostos da presente invenção compreendam misturas de estereoisómeros com base num átomo de carbono assimetricamente

substituído em particular, ou correspondam a um só estereoisómero. Como resultado, são abrangidas por esta invenção misturas racêmicas, misturas de diastereoisómeros e diastereoisómeros isolados dos compostos desta invenção. Os termos “configuração S” e “configuração R”, tal como aqui são usados, correspondem aos definidos pela IUPAC, 1974, RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976). Os termos α e β são utilizados para as posições de anel dos compostos cíclicos. O lado α do plano de referência é o lado no qual o substituinte preferido se encontra na posição de numeração mais baixa. Aos substituintes que se encontram do lado oposto do plano de referência é atribuído o descritor β . Deve notar-se que este uso difere do usado para os compostos cíclicos estereoaparentados, em que “ α ” significa “abaixo do plano” e denota a configuração absoluta. Os termos “configuração α ” e “configuração β ”, tal como aqui são usados, são tais como definido pelo CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE - APPENDIX IV (1987), parágrafo 203.

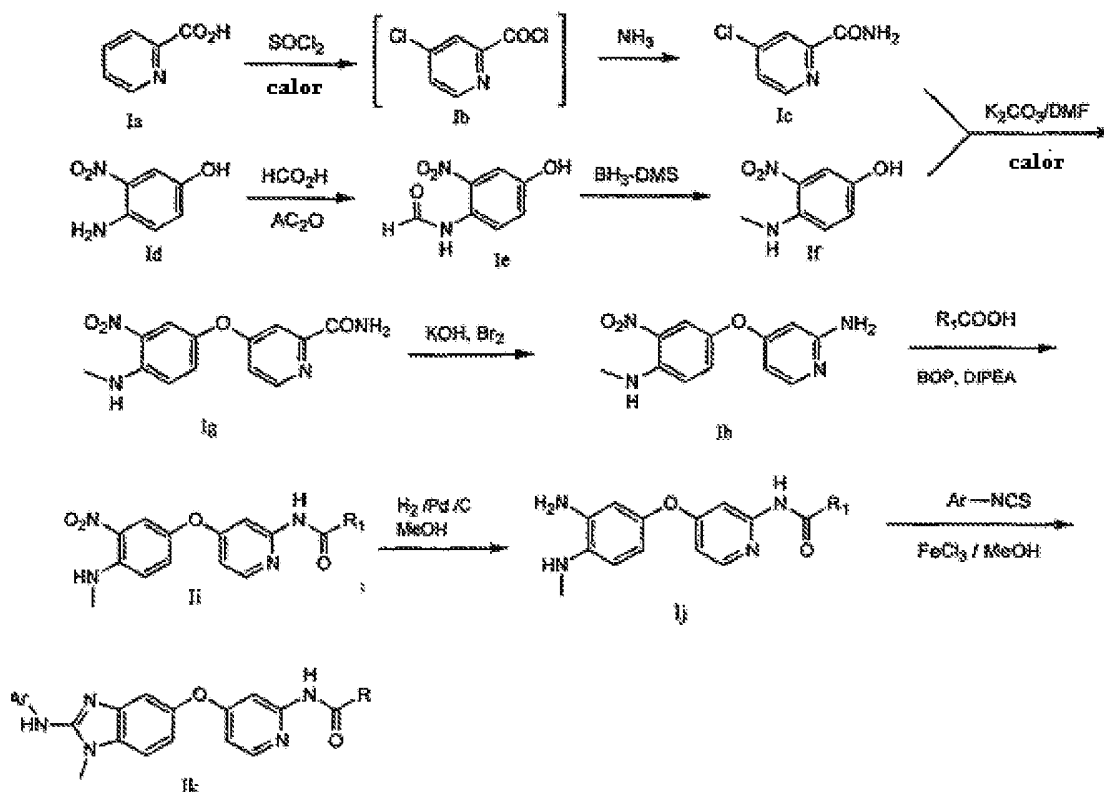
A presente invenção relaciona-se igualmente com os processos para a preparação dos compostos da invenção e com os compostos intermediários de síntese que são úteis nestes processos, tal como se descreve em detalhe abaixo.

MÉTODOS DE SÍNTESE

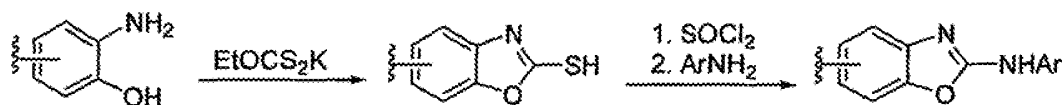
Os compostos da invenção contendo um núcleo de benzimidazol podem ser preparados através de diversas vias sintéticas, usando métodos familiares aos peritos neste campo, tais como os expostos na patente W003082272 e no pedido de patente publicado US N° 20040122237 A1. Uma destas vias é apresentada no Esquema I, abaixo. O éter de piridilo **Ig** é formado através do acoplamento da 4-halopiridina **Ic** com fenol

If sob condições básicas. A amida resultante **Ig** é tratada com KOH e bromo para formar a piridil-amina **Ih** que pode então ser acoplada a diversos ácidos para formar a amida **Ii**. A redução de **Ii** fornece a diamina **Ij**, que pode ser acoplada a diversos tioisocianatos para formar o benzimidazol **Ik**.

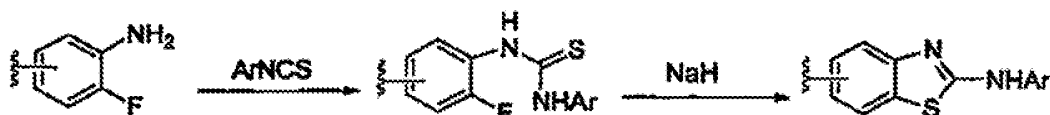
Esquema 1



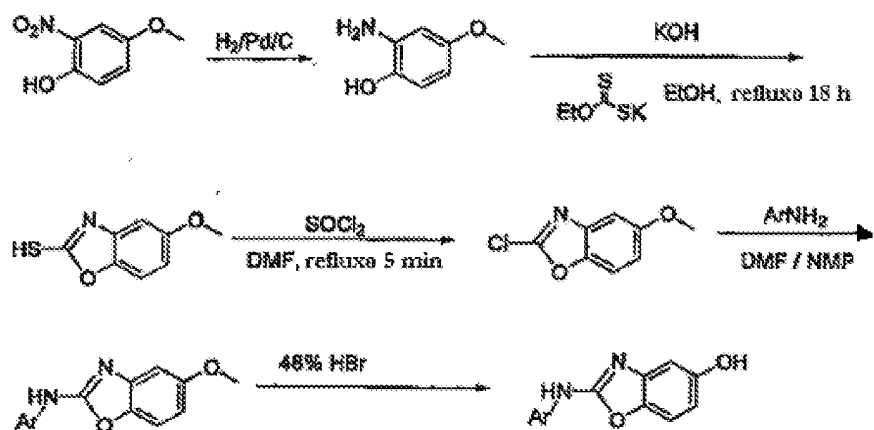
Os compostos que contêm a estrutura de oxazol podem ser preparados de modo similar de acordo com os métodos acima, ou de acordo com outros procedimentos gerais conhecidos, tais como os expostos na patente WO03082272 e no pedido de patente publicado US N° 20040122237 A1. Adicionalmente, Haviv et al. (J. Med. Chem. 1988, 31:1719) descreve um procedimento para o agrupamento de núcleos de oxazol em que uma hidroxianilina é tratada com xantato potássico de etilo. O sulfuril-benzoxazol resultante pode então ser clorado e acoplado a uma amina.



Os compostos contendo um núcleo de benzotiazol podem também ser preparados de acordo com métodos conhecidos, tais como os expostos na patente W003082272 e no pedido de patente publicado US N° 20040122237 A1. Pode fazer-se reagir uma orto-haloamina com um tioisocianato para formar uma tioureia. A redução com NaH permite então a formação do anel de tiazol.



Os produtos intermediários para a síntese de benzoxazóis podem geralmente ser preparados através da seguinte via:



Os compostos da invenção são úteis *in vitro* ou *in vivo* na inibição do crescimento das células cancerosas. Os compostos podem ser usados isoladamente ou em composições juntamente com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Os veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados

incluem, por exemplo, agentes de processamento e modificadores e intensificadores da libertação de fármacos, tais como, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, monosacáridos, disacáridos, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, dextrose, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de baixo ponto de fusão, resinas de troca iónica e semelhantes, assim como quaisquer combinações de dois ou mais destes elementos. Outros excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados estão descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

As quantidades eficazes dos compostos da invenção incluem geralmente qualquer quantidade que seja suficiente para inibir de forma detectável a actividade da Raf, segundo medido por qualquer dos ensaios aqui descritos, por quaisquer outros ensaios da actividade da quinase Raf conhecidos dos técnicos de perícia média, ou pela detecção da inibição ou alívio dos sintomas de cancro.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma forma de dosagem unitária variará dependendo do hospedeiro a tratar e do modo de administração particular. Deve ter-se em conta, no entanto, que a dosagem específica adequada a qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de factores, tais como: actividade do composto específico utilizado, idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, horário de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos e severidade da doença particular a tratar. A quantidade terapêuticamente eficaz para uma dada situação poderá ser facilmente determinada através de experimentação de rotina e encontra-se no âmbito das capacidades técnicas e de decisão do clínico médio.

Para os fins da presente invenção, a dose terapeuticamente eficaz, geralmente uma dose diária total administrada a um hospedeiro em dose única ou em doses divididas, corresponderá a quantidades de, por exemplo, desde 0,001 até 1000 mg/kg de peso corporal por dia, e mais preferencialmente de desde 1,0 até 30 mg/kg de peso corporal por dia. As composições de dosagem unitária poderão conter esta quantidade ou submúltiplos desta para formar a dose diária.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, parentericamente, sublingualmente, por aerosolização ou por spray de inalação, rectalmente ou topicamente em formulações de dose unitária contendo transportadores, adjuvantes e veículos convencionais não tóxicos e farmacologicamente aceitáveis, segundo desejado. A administração tópica pode igualmente envolver o uso de administração transdérmica, como os pensos transdérmicos ou os dispositivos de ionoforese. O termo "parentérico", tal como aqui é usado, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intraesternais ou técnicas de infusão.

As preparações injectáveis, por exemplo, as suspensões aquosas ou oleosas estéreis injectáveis, podem ser formuladas de acordo com as técnicas convencionais usando agentes dispersantes ou molhantes e agentes suspensores adequados. A preparação estéril injectável pode também corresponder a uma solução ou suspensão estéril e injectável num diluente ou solvente não tóxico e parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-propanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados encontram-se a água, soluto de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Adicionalmente, os óleos fixos estéreis são convencionalmente empregues como um meio solvente ou suspensor. Para este fim, qualquer óleo fixo untuoso pode ser

utilizado, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Ainda, os ácidos gordos, como o ácido oleico, encontram também utilidade na preparação de injectáveis.

Os supositórios para administração rectal do fármaco podem ser preparados misturando o fármaco com excipientes não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau e polietilenoglicóis, que são sólidos às temperaturas ambientes normais mas líquidos à temperatura rectal, pelo que se derretem no recto e libertam o fármaco.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas sólidas de dosagem, o composto activo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem ainda compreender, segundo a prática habitual, substâncias adicionais para além dos diluentes inertes, p.ex., agentes lubrificantes como o estearato de magnésio. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Os comprimidos e as pílulas podem ainda ser preparados com revestimentos entéricos.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes habitualmente utilizados neste campo, tal como a água. Tais composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e suspensores, ciclodextrinas e agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

Os compostos da presente invenção podem ainda ser administrados sob a forma de lipossomas. Tal como é conhecido neste campo, os lipossomas derivam geralmente de fosfolípidos ou de outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados

por cristais líquidos hidratados mono- ou multilamelares que são dispersos num meio aquoso. Qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável que tenha a capacidade de formar lipossomas pode ser utilizado. As composições presentes sob a forma de lipossomas poderão conter, para além de um composto da presente invenção, estabilizantes, conservantes, excipientes e semelhantes. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e as fosfatidil-colinas (lecitinas), tanto naturais como sintéticos. Os métodos para formação de lipossomas são já conhecidos neste campo técnico. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., págs. 33 e segs. (1976).

Se bem que os compostos da invenção possam ser administrados como o único agente farmacêutico activo, estes podem também ser usados em combinação com um ou mais agentes diferentes usados no tratamento do cancro. Os agentes representativos com utilidade numa combinação com os compostos do invento para o tratamento do cancro incluem, por exemplo, irinotecan, topotecan, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcalóides da vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, assim como outros agentes quimioterápicos antitumorais.

Os compostos acima, a usar em combinação com os compostos da invenção, serão usados em quantidades terapêuticas, tal como indicado no *Physician's Desk Reference (PDR)*, 47^a Ed. (1993), ou nas quantidades terapeuticamente úteis que são conhecidas por um profissional de perícia média.

Os compostos do invento e os outros agentes antitumorais podem ser administrados na dosagem clínica máxima recomendada ou em doses mais baixas. As dosagens dos compostos activos nas composições da invenção poderão variar de modo a que se

obtenha uma resposta terapêutica desejada, dependendo da via de administração, da gravidade da doença e da resposta do paciente. A combinação pode ser administrada sob a forma de composições separadas ou de uma forma de dosagem única contendo ambos os agentes. Quando administrados em combinação, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas, que serão administradas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou estes mesmos agentes terapêuticos podem ser administrados numa composição única.

Os anti-estrogénios, tal como o tamoxifeno, inibem o crescimento do cancro da mama através da indução da suspensão do ciclo celular, processo que requer a acção do inibidor do ciclo celular p27Kip. Recentemente, foi demonstrado que a activação da via das Quinases Ras-Raf-MAP altera o estado de fosforilação de p27Kip, de tal modo que a sua actividade inibidora, manifestada na suspensão do ciclo celular, é atenuada, deste modo contribuindo para a resistência aos anti-estrogénios (Donovan et al., J. Biol. Chem. 276:40888, 2001). Tal como referem Donovan et al., a inibição da sinalização das MAPK através do tratamento com o inibidor de MEK alterou o estado de fosforilação da p27 em linhas celulares de cancro da mama hormono-resistente, deste modo restabelecendo a sensibilidade às hormonas. Assim, em um dos aspectos, os compostos com as fórmulas (I), (II), (III), (IV) e (V) podem ser usados no tratamento de cancros hormono-dependentes, tais como os cancros da mama e da próstata, para reverter a resistência às hormonas que comumente se verifica nestes cancros quando são usados os agentes antitumorais convencionais.

Nos cancros do foro hematológico, como a leucemia mielóide crónica (LMC), a translocação cromossómica é responsável pela activação constitutiva da tirosina quinase BCR-AB1. Os pacientes respondem ao Gleevec, um inibidor de

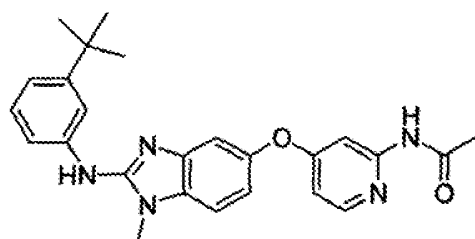
pequena molécula da tirosina quinase, como resultado da inibição da actividade da Abl quinase. No entanto, muitos pacientes num estágio avançado da doença respondem inicialmente ao Gleevec, mas sofrem uma recidiva mais tarde devido a mutações no domínio da Abl quinase, que conferem a resistência ao fármaco. Os estudos *in vitro* demonstraram que a BCR-Av1 utiliza a via da quinase Raf para exercer os seus efeitos. Adicionalmente, a inibição de mais do que uma quinase na mesma via proporciona uma protecção adicional contra as mutações que conferem resistência. Deste modo, em outro aspecto da invenção, os compostos com as fórmulas (I), (II), (III), (IV) e (V) são usados em combinação com pelo menos um agente adicional, tal como o Gleevec, no tratamento de cancros hematológicos, tal como a leucemia mielóide crónica (LMC), para reverter ou prevenir a resistência ao pelo menos um agente terapêutico adicional.

A presente invenção será mais facilmente compreendida à luz dos exemplos que se seguem, os quais são fornecidos com fins ilustrativos e não pretendem limitar o âmbito da presente invenção.

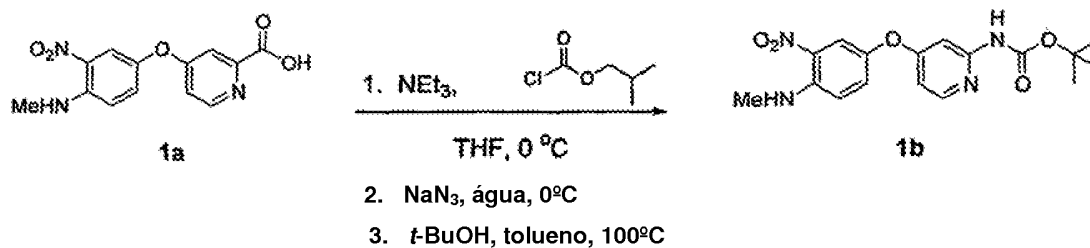
As cadeias laterais representativas que podem ser usadas nos compostos dos exemplos que se seguem podem geralmente ser preparadas de acordo com os procedimentos seguintes:

Exemplo 1

Síntese de N-[4-{2-[(tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



Passo 1:

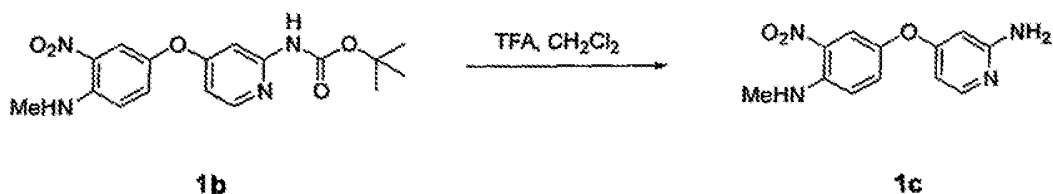


Adicionou-se trietilamina (5 ml, 35,6 mmol) a uma suspensão sob agitação do ácido **1a** (3,34 g, 11,6 mmol) em THF seco (44 ml) a 0°C. A reacção foi mantida a 0°C durante 1 h, após o que foi adicionada uma solução de cloroformato de isobutílico (1,8 ml, 13,9 mmol) em THF seco (14 ml), gota a gota. Após 1 h a 0°C, foi adicionada uma solução de azida de sódio (2,28 g, 35,1 mmol) em água (8 ml) e a solução resultante foi mantida a 0°C durante 45 min. A solução de reacção foi concentrada até uma suspensão aquosa e submetida a partição entre uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂. As fases foram separadas e a porção aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 X). As fracções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e as porções aquosas combinadas foram adicionalmente extraídas com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas para fornecer 2,71 g (8,6 mmol, 75%) de um sólido laranja, acil-azida em bruto.

Uma suspensão de acil-azida (322 mg, 1,02 mol) e *t*-butanol (0,2 ml, 2,09 mmol) em tolueno seco (12 ml) foi aquecida a 100°C e mantida a essa temperatura durante 1,5 h. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, submetendo-se então esta a partição entre uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e CH₂Cl₂. As fases foram separadas e a porção aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (2 X) e solução saturada de cloreto de sódio, secas

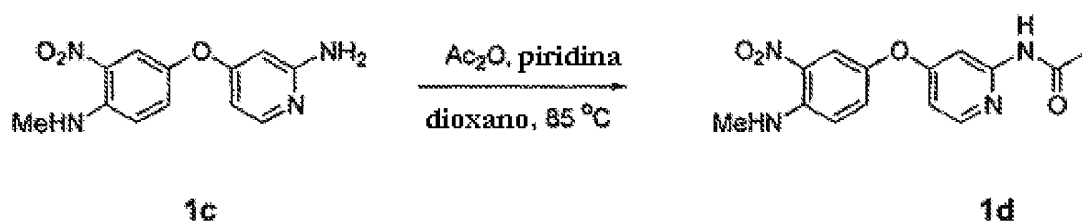
(MgSO₄) e adsorvidas em SiO₂. A purificação por cromatografia de flash (9:1, 4:1, 2:1 hexanos:EtOAc) forneceu 131 mg (0,36 mmol, 36%) de um sólido laranja correspondendo a **1b**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (br s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,04 (br dd, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 2,2, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 2,8, 9,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 2,5, 5,8 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 3 H), 1,49(s, 9 H).

Passo 2:



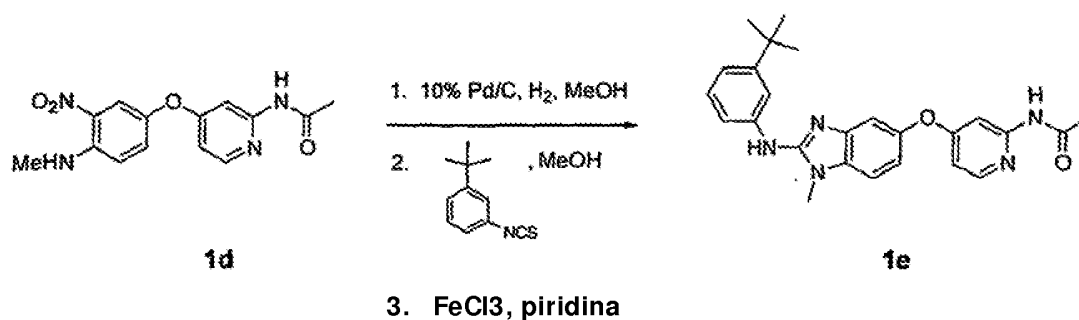
Adicionou-se ácido trifluoroacético (4 ml) a uma suspensão em agitação de carbamato de BOC **1b** (181 mg, 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (4 ml). A mistura de reacção resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 3,5 h, tendo então sido concentrada. O resíduo bruto foi suspenso em solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e extraído com CH₂Cl₂ (3 X). As porções orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo resultante foi adsorvido em SiO₂. A purificação por cromatografia de flash (0,5:99,5, 0,75,99,25, 1:99, 2:98, 5:95 metanol-CH₂Cl₂) forneceu 94 mg (0,36 mmol, 72%) de um sólido laranja brilhante correspondendo a **1c**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 2,8, 9,4 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,24 (dd, *J* = 2,2, 6,0 Hz, 1 H), 5,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,44(br s, 2 H), 3,05 (d, *J* = 5,0 Hz, 3 H).

Passo 3:



Adicionou-se piridina (0,08 ml, 0,99 mmol) e anidrido acético (0,04 ml, 0,42 mmol) à suspensão de 2-aminopiridina **1c** (94 mg, 0,36 mmol) em dioxano seco (1,7 ml). A mistura de reacção resultante foi aquecida e mantida a 85°C durante 2 h. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e esta foi então submetida a partição entre EtOAc e Na₂CO₃ aquoso saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e adsorvidas em SiO₂. A purificação por cromatografia de flash (2:1, 1:1, 1:2, 1:3 hexanos:EtOAc) forneceu 75 mg (0,25 mmol, 69%) de um sólido laranja correspondendo a **1d**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (br s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,05 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,76 (br d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 2,7, 9,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,60 (dd, *J* = 2,5, 5,8 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

Passo 4:

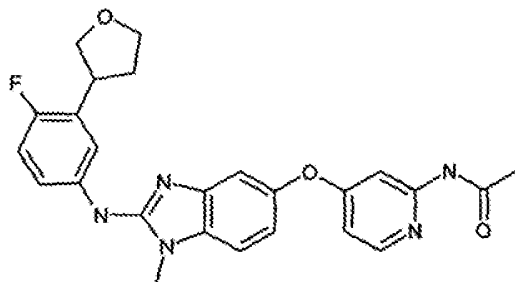


Carregou-se uma suspensão de acetamida **1d** (75 mg, 0,25 mmol) e Pd/C a 10% (30 mg, 0,03 mmol) em metanol (5 ml) com H₂ e a mistura de reacção resultante foi mantida sob uma atmosfera de H₂ durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e os sólidos remanescentes foram exaustivamente lavados com EtOAc e metanol. As porções orgânicas combinadas foram evaporadas para fornecer 60 mg (0,22 mmol, 88%) de um resíduo castanho correspondente a fenilenodiamina, a qual foi subsequentemente usada sem purificação adicional.

A diamina acima referida (60 mg, 0,22 mmol) foi dissolvida em metanol (3 ml) e foi adicionada uma solução de feniltioisocianato de 3-*tert*-butilo (62 mg, 0,32 mmol) em metanol. A reacção foi mantida durante 16 h. Foi adicionada piridina (0,06 ml, 0,74 mmol) à reacção, seguindo-se cloreto férrico (45 mg, 0,28 mmol). A mistura de reacção escura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h, sendo então suspensa em solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e filtrada com Celite. Os sólidos remanescentes foram lavados com EtOAc e as fracções filtradas combinadas foram submetidas a partição e separadas. A porção aquosa foi extraída com EtOAc (3 X) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e evaporadas. A purificação por HPLC semi-preparativa forneceu **1e** sob a forma de sal de TFA que foi neutralizado com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e extraído com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e água, secas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo resultante foi reconstituído sob a forma de sal monocitratado. LC/MS (cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa): *m/z* 430,3 (MH⁺), *t_R* = 2,24 min.

Exemplo 2

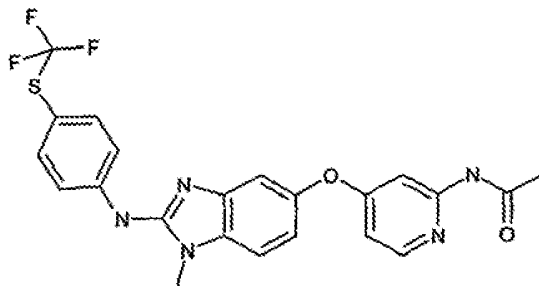
Síntese de N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]acetamida



Sintetizada tal como descrito acima no Exemplo 1 usando 3-(2-fluoro-5-isotiocianatofenil)-tetrahidro-furano. LC/MS: m/z 462,2 (MH^+), t_R = 2,51 min.

Exemplo 3

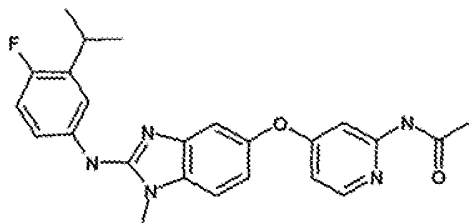
Síntese de N-(4-{[1-metil-2-({4-[(trifluorometil)tio] fenil}amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il) acetamida



Sintetizada tal como descrito acima no Exemplo 1 usando isotiocianato de 4-trifluorometiltiofenilo. LC/MS: m/z 474,2 (MH^+), t_R = 3,41 min.

Exemplo 4

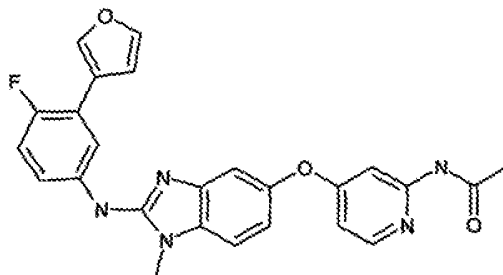
Síntese de N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



Sintetizada tal como descrito acima no Exemplo 1 usando isotiocianato de 4-fluoro-3-isopropilfenilo. LC/MS: m/z 434,2 (MH^+), t_R = 3,28 min.

Exemplo 5

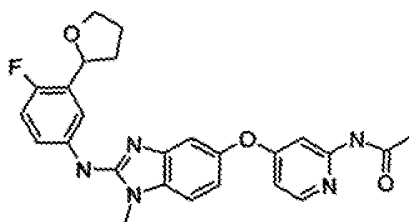
Síntese de N-{4-[(2-{[4-fluoro-3-(3-furil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 1 usando 3-(2-fluoro-5-isotiocianatofenil)-furano. LC/MS: m/z 458,3 (MH^+), t_R = 2,02 min.

Exemplo 6

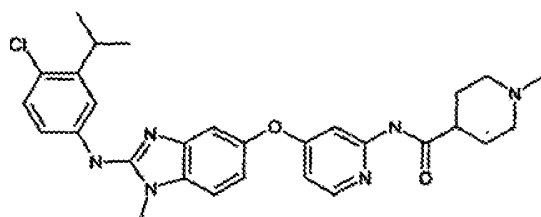
Síntese de N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-2-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 1 usando 2-(2-fluoro-5-isotiocianatofenil)-tetrahidrofurano. LC/MS: m/z 462,3 (MH^+), $t_R = 1,87$ min.

Exemplo 7

Síntese de N-[4-({2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metil-piperidina-4-carboxamida



1. Síntese de [(4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil] metilamina

Adicionou-se bromo (1,3 eq) gota a gota a uma solução de hidróxido de potássio (10 eq) a -10°C . Adicionou-se então 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridina-2-carboxamida (1 eq), seguida de dioxano, e a mistura foi aquecida a 60°C durante 1 hora. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente, seguindo-se a adição lenta de ácido acético (5 eq). A solução foi aquecida a 60°C durante uma hora. Ajustou-se o pH da solução até 8 com ácido acético. Com o arrefecimento da solução, a [(4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina precipitou sob a forma de um sólido laranja que foi recolhido por filtração, lavado com água e seco. MS (espectrometria de massa): $MH^+ = 261$.

2. Síntese de 1-metil-N-(4-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]oxi}piridin-2-il)-piperidina-4-carboxamida

A uma mistura de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq)

foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil] metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reação foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a 1-metil-N-(4-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]oxi}piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 386,2$.

3. Síntese de N-(4-{[3-amino-4-(metilamino)fenil]oxi}piridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

A mistura contendo 1-metil-N-(4-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]oxi}piridin-2-il)-piperidina-4-carboxamida em metanol com uma quantidade catalítica do catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-(4-{[3-amino-4-(metilamino)fenil]oxi}piridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida. MS: $MH^+ = 356,2$.

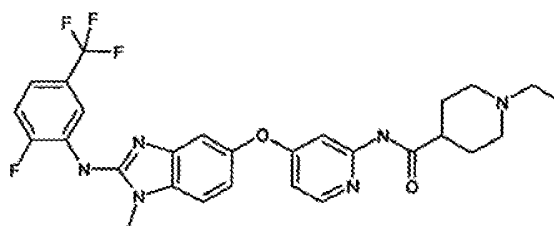
4. Síntese de N-[4-({2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida

A isotiocianato de 4-cloro-3-(metiletil)benzeno (1 eq) em metanol adicionou-se N-(4-{[3-amino-4-(metilamino)fenil]oxi}piridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida (1 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reação foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi

então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer N-[4-({2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida. MS: MH^+ = 534,1.

Exemplo 8

Síntese de 1-etil-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida



1. Síntese de ácido 1-(etil)piperidina-4-carboxílico

A piperidina-4-carboxilato de etilo (1 eq) em etanol foi adicionado iodoetano (1,1 eq) e carbonato de potássio (2 eq), sendo a mistura resultante refluxada durante 16 h. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O etanol foi concentrado e submetido a partição entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi então lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada. A esta foi então adicionado ácido clorídrico concentrado e água (2:1) e a mistura foi refluxada durante 5 h. Produziu-se então uma mistura azeotrópica do ácido 1-(etil)piperidina-4-carboxílico resultante com tolueno. MS: MH^+ = 158.

2. Síntese de ((1-etil)(4-piperidil))-N-[4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi}(2-piridil)]carboxamida

A uma mistura de ácido 1-(etil)piperidina-4-carboxílico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reação foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a ((1-etil)(4-piperidil))-N-[4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi}(2-piridil)]carboxamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 400,2$.

3. Síntese de N-[4-{3-amino-4-(metilamino)}fenoxi](2-piridil)-(1-etil(4-piperidil))carboxamida

A mistura contendo ((1-etil)(4-piperidil))-N-[4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi}(2-piridil)]carboxamida em metanol com uma quantidade catalítica do catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-[4-{3-amino-4-(metilamino)}fenoxi](2-piridil)-(1-etil(4-piperidil)) carboxamida. MS: $MH^+ = 370,2$.

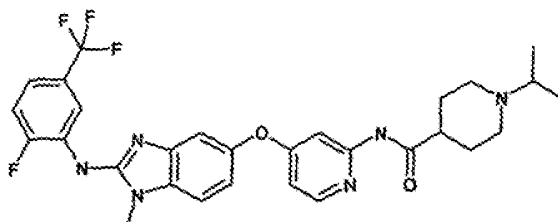
4. Síntese de 1-etil-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-[4-{3-amino-4-(metilamino)}fenoxi](2-piridil)-(1-etil(4-piperidil))-carboxamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então

adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer 1-etil-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida. MS: $MH^+ = 557,6$.

Exemplo 9

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida



1. Síntese de ácido 1-(metiletil)piperidina-4-carboxílico

A piperidina-4-carboxilato de etilo (1 eq) em metanol foi adicionada acetona (1 eq) e ácido acético (5%), e a mistura resultante foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A esta foi então adicionado cianoborohidreto de sódio (1 eq), prosseguindo-se a agitação durante 16 h. A mistura foi então concentrada, adicionou-se bicarbonato de sódio e a mistura foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 1-(metiletil)piperidina-4-carboxilato de etilo. A este foi então adicionado ácido clorídrico e água (2:1) e a

mistura foi refluxada durante 5 h. Produziu-se então uma mistura azeotrópica do ácido 1-(metiletil)piperidina-4-carboxílico resultante com tolueno. MS: $MH^+ = 172$.

2. Síntese de N-{4-[4-(metilamino)3-nitrofenoxi](2-piridil)}-[1-(metiletil)4-piperidil]carboxamida

A uma mistura de ácido 1-(metiletil)piperidina-4-carboxílico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a N-{4-[4-(metilamino)3-nitrofenoxi](2-piridil)}-[1-(metiletil)(4-piperidil)]carboxamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 414,2$.

3. Síntese de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-[1-(metiletil)(4-piperidil)]carboxamida

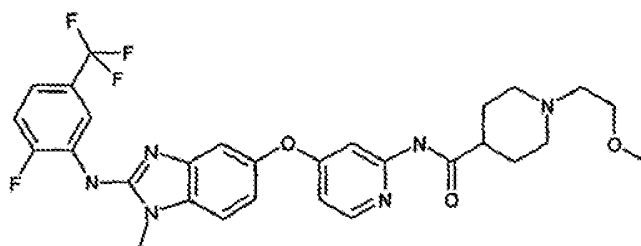
A mistura contendo N-{4-[4-(metilamino)3-nitrofenoxi](2-piridil)}-[1-(metiletil)(4-piperidil)]carboxamida em metanol com uma quantidade catalítica do catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-[1-(metiletil)(4-piperidil)]carboxamida. MS: $MH^+ = 384,2$.

4. Síntese de N-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil) benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-{4-[3- amino-4-(metilamino) fenoxil](2-piridil)}-[1-(metiletil)(4-piperidil)] carboxamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer N-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida. MS: $MH^+ = 571,6$.

Exemplo 10

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida



1. Síntese de ácido 1-(2-metoxietil) piperidina-4-carboxílico

A piperidina-4-carboxilato de etilo (1 eq) em etanol foi adicionado 2-bromo-1-metoxietano (1 eq) e carbonato de potássio (2 eq), sendo a mistura resultante refluxada durante 16 h. A mistura foi então filtrada e concentrada. A esta foi então adicionado etanol e água (3:1) e hidróxido de sódio (1 eq) e a mistura foi refluxada durante 16 h. Produziu-se então uma mistura azeotrópica do ácido 1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxílico resultante com tolueno. MS: $MH^+ = 188$.

2. Síntese de [1-(2-metoxietil)(4-piperidil)}-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}carboxamida

A uma mistura de ácido 1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxílico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a [1-(2-metoxietil)(4-piperidil)}-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}carboxamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 430,2$.

3. Síntese de N-{4[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}[1-(2-metoxietil)(4-piperidil)]carboxamida

A mistura contendo [1-(2-metoxietil)(4-piperidil)}-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}carboxamida em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-{4[3-amino-4-

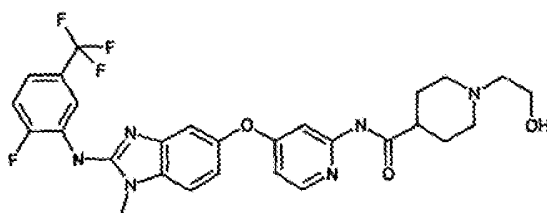
(metilamino)fenoxi](2-piridil))[1-(2-metoxietil)(4-piperidil)]
carboxamida. MS: $MH^+ = 400,2$.

4. Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-[4-{3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil))[1-(2-metoxietil)(4-piperidil)]carboxamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida. MS: $MH^+ = 587,6$.

Exemplo 11

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-hidroxietil)piperidina-4-carboxamida

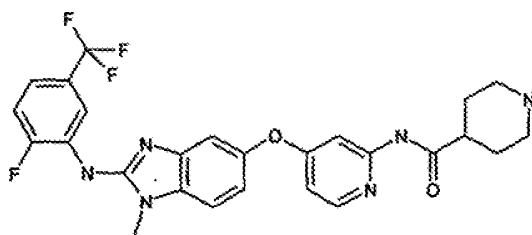


A N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxi etil)piperidina-4-carboxamida (1 eq) em cloreto de metileno a -78°C foi adicionado tribrometo de boro 1 M em cloreto de metileno (10 eq) e a mistura resultante foi agitada a -78°C durante 1 h. Deixou-se então a mistura atingir a temperatura ambiente, agitando-se em seguida durante 2 h. A LC/MS evidenciou a formação do produto. A reacção foi interrompida pela adição de solução saturada de carbonato de sódio a 0°C. A mistura foi concentrada e o seu pH foi ajustado até 9. Procedeu-se então a uma extracção com acetato de etilo e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-hidroxietil)piperidina-4-carboxamida.

MS: $MH^+ = 573,6$.

Exemplo 12

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} piperidina-4-carboxamida



1. Síntese de carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridil}carbamoil)piperidina

A uma mistura de ácido 1-(tert-butoxi)carbonil piperidina-4-carboxílico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar

homogénea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridil}carbamoil)piperidina resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 472,2$.

2. Síntese de carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil-carbamoil)piperidina

A mistura contendo carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridil}carbamoil) piperidina em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil-carbamoil)piperidina. MS: $MH^+ = 442,2$.

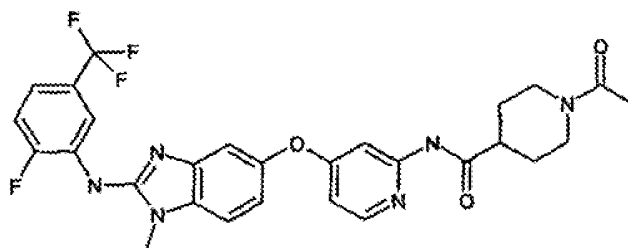
3. Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionado carboxilato de tert-butil-4-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil-carbamoil)piperidina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta, em metanol, foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de

etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer o produto. A este em cloreto de metileno foi então adicionado ácido trifluoroacético para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} piperidina-4-carboxamida. MS: $MH^+ = 529,5$.

Exemplo 13

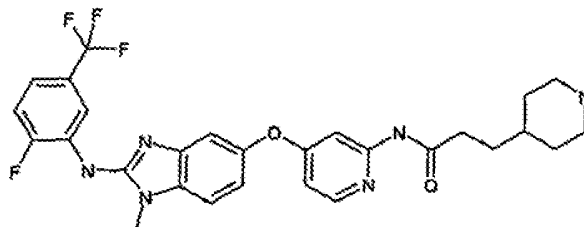
Síntese de 1-acetil-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} piperidina-4-carboxamida



A N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida (1 eq) em dioxano e N,N-diisopropiletilamina (2 eq) foi adicionado anidrido acético (1 eq) e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. A 1-acetil-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida assim formada foi purificada por cromatografia preparativa. MS: $MH^+ = 571,5$.

Exemplo 14

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}3-piperidin-4-ilpropanamida



1. Síntese de carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridilcarbamoil)etil}]piperidina

A uma mistura de ácido 3-{1-[(tert-butil)oxicarbonil]-4-piperidil}propanóico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridilcarbamoil)-etil}]piperidina resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 500,2$.

2. Síntese de carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil}carbamoil)etil}]piperidina

A mistura contendo carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-{4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-2-piridilcarbamoil)etil}]piperidina em metanol com uma quantidade catalítica de

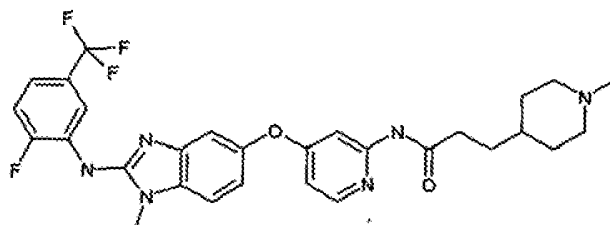
catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil}carbamoil)etil]piperidina. MS: $MH^+ = 470,2$.

3. Síntese de N-[4-((2-([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino-1-metilbenzimidazol-5-iloxi)(2-piridil)3-(4-piperidil)propanamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionado carboxilato de tert-butil-4-[2-(N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]-2-piridil}carbamoil)-etil]piperidina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer o produto. A este foi então adicionado ácido trifluoroacético para fornecer N-{4-[(2-([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-piperidin-4-ilpropanamida. MS: $MH^+ = 557,6$.

Exemplo 15

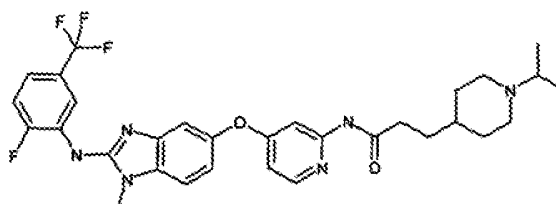
Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



A N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-piperidin-4-ilpropanamida (1 eq) em metanol foi adicionada formalina (2 eq) e ácido acético (5%) seguido por cianoborohidreto de sódio (2 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A LC/MS evidenciou a formação do produto. A mistura em bruto foi concentrada, adicionou-se bicarbonato de sódio e a mistura resultante foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida. MS: MH⁺ = 571,6.

Exemplo 16

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propanamida



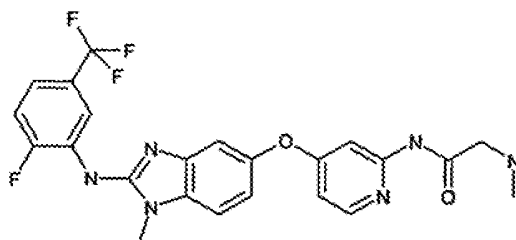
1. Síntese de N-[4-(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino)-1-metilbenzimidazol-5-iloxi}(2-piridil)]-3-[1-(metiletil)(4-piperidil)]propanamida

A N-[4-(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino)-1-metilbenzimidazol-5-iloxi}(2-piridil)]-3-(4-piperidil) propanamida (1 eq) em metanol foi adicionada acetona (2 eq) e ácido acético (5%) seguido por cianoborohidreto de sódio (2 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A LC/MS evidenciou a formação do produto. A mistura em bruto foi concentrada, adicionou-se bicarbonato de sódio e a mistura resultante foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-(1-isopropil piperidin-4-il)propanamida.

MS: $MH^+ = 599,6$.

Exemplo 17

Síntese de N-1--4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2-metilglicinamida



1. Síntese de 2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]}(2-piridil)acetamida

A uma mistura de ácido 2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]acético (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a

mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a 2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi] (2-piridil) acetamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 432,2$.

2. Síntese de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi] (2-piridil)}-2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]acetamida

A mistura contendo 2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi] (2-piridil) acetamida em metanol com uma quantidade catalítica do catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi] (2-piridil)}-2-[(tert-butoxi)-N-metil carbonilamino]acetamida. MS: $MH^+ = 402,2$.

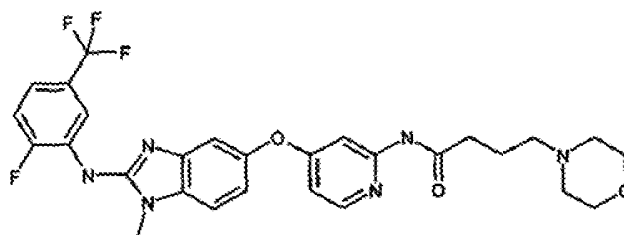
3. Síntese de N-1--(4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il)-N-2-.....-metilglicinamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi] (2-piridil)}-2-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]acetamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta, em metanol, foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi

filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente, com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer o produto. A este em cloreto de metileno foi então adicionado ácido trifluoroacético para fornecer N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil] amino} -1-metil-1H-benzimidazol-5-il) oxi] piridin-2-il} -N-2-metil glicinamida. MS: $MH^+ = 489,4$.

Exemplo 18

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino} -1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-4- morfolin-4-ilbutanamida



1. Síntese de N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}-4- morfolino-4-ilbutanamida

A uma mistura de ácido 4-morfolino-4-ilbutanóico (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado BOP (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogénea. A esta mistura foi adicionada [4-(2-amino(4-piridiloxi))-2-nitrofenil]metilamina (1 eq) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e a N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}-4-morfolino-4-ilbutanamida resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel. MS: $MH^+ = 416,2$.

2. Síntese de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-4-morfolin-4-ilbutanamida

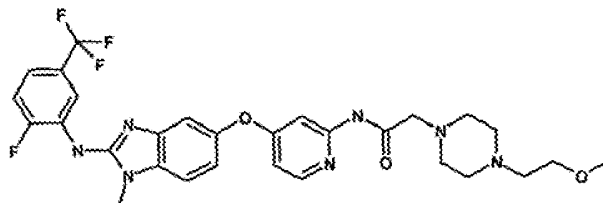
A mistura de N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}-4-morfolino-4-ilbutanamida em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-4-morfolin-4-ilbutanamida. MS: $MH^+ = 386,2$.

3. Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-4-morfolin-4-ilbutanamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-4-morfolin-4-ilbutanamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta, em metanol, foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-4-morfolin-4-ilbutanamida. MS: $MH^+ = 573,6$.

Exemplo 19

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]acetamida



1. Síntese de 2-[4-(2-metoxietil)piperizinil]-N-{4-[4-(metilamino-3-nitrofenoxi](2-piridil)}acetamida

A 2-cloro-N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}acetamida (1 eq) em acetonitrilo adicionou-se 1-metoxi-2-piperiziniletano (1 eq) e carbonato de potássio (2 eq) e a mistura resultante foi aquecida a 60°C durante 16 h. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 2-[4-(2-metoxietil)piperizinil]-N-{4-[4-(metilamino-3-nitrofenoxi](2-piridil)}acetamida. MS: MH^+ = 445,2.

2. Síntese de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-2-[4-(2-metoxietil)piperizinil]acetamida

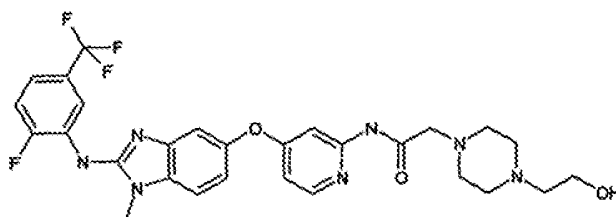
A mistura contendo 2-[4-(2-metoxietil)piperizinil]-N-{4-[4-(metilamino-3-nitrofenoxi](2-piridil)}acetamida em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Lindlar foi hidrogenada para fornecer N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-2-[4-(2-metoxietil)piperizinil]acetamida. MS: MH^+ = 415,2.

3. Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il] acetamida

A isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-2-[4-(2-metoxietil)-piperizinil] acetamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta em metanol foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH básico usando solução saturada de carbonato de sódio. A solução aquosa foi filtrada através de celite e foi então extraída com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O extracto bruto foi então triturado com éter a quente com algumas gotas de acetato de etilo para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il] acetamida. MS: $MH^+ = 602,6$.

Exemplo 20

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]acetamida

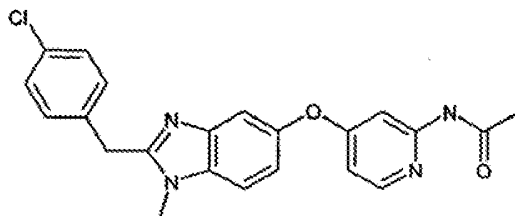


A N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino} -1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxi-

etil)piperazin-1-il]acetamida (1 eq) em cloreto de metileno a -78°C foi adicionado tribrometo de boro 1 M em cloreto de metileno (10 eq) e a mistura resultante foi agitada a -78°C durante 1 h. Deixou-se então a mistura atingir a temperatura ambiente, agitando-se em seguida durante 2 h. A LC/MS evidenciou a formação do produto. A reacção foi interrompida pela adição de solução saturada de carbonato de sódio a 0°C . A mistura foi concentrada e o seu pH foi ajustado até 9. Procedeu-se então a uma extracção com acetato de etilo e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]acetamida. MS: $\text{MH}^{+} = 588,6$.

Exemplo 21

Síntese de N-(4-{[2-(4-clorobenzil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)acetamida

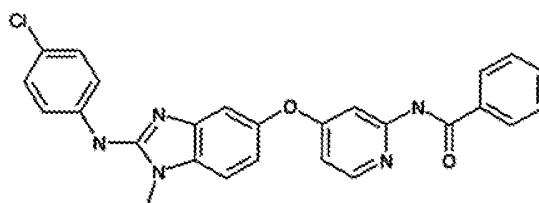


A N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi]}-2-piridil acetamida (1 eq) em tetrahidrofurano adicionou-se EDC (2 eq) e HOAT (1 eq), N,N-diisopropiletilamina (4 eq) e ácido 2-(4-clorofenil)acético (1 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi então submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi então seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer N-{4-[2-(acetilamino)(4-piridiloxi)]-2-aminofenil}-2-(4-clorofenil)-N-metilacetamida.

A esta foi adicionado ácido acético e a mistura resultante foi aquecida a 60°C durante 4 h. A mistura em bruto foi purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-(4-{[2-(4-clorobenzil) -1- metil-1H-benzimidazol-5-il] oxi}piridin-2-il) acetamida. MS: $MH^+ = 407,9$.

Exemplo 22

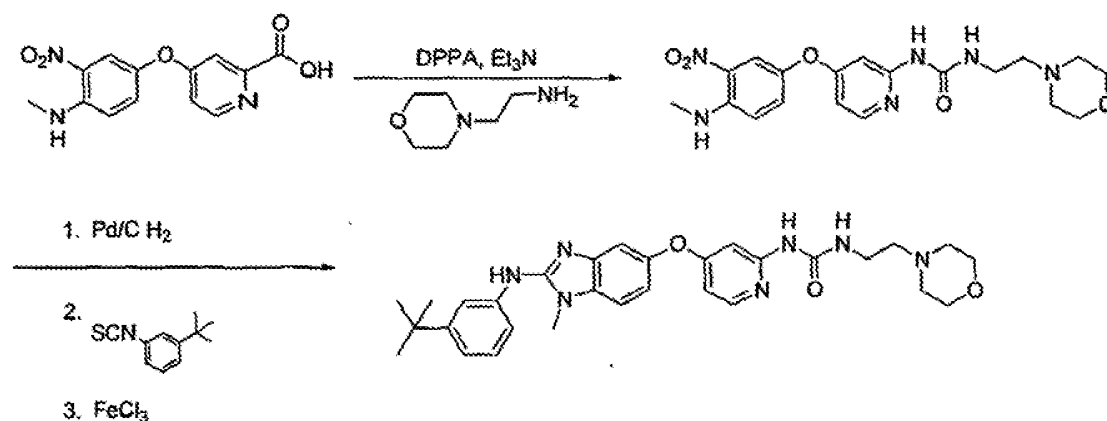
Síntese de N-[4-({2-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]benzamida



A [5-(2-amino(4-piridiloxi))-1-metilbenzimidazol-2-il](4-clorofenil)-amina (1 eq) em tetrahidrofurano adicionou-se EDC (2 eq) e HOAT (1 eq), N,N-diisopropiletilamina (4 eq) e ácido benzóico (1 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi então submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi então seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia preparativa para fornecer N-[4-({2-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]benzamida. MS: $MH^+ = 470,9$.

Exemplo 23

Síntese de N-[4-({2[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N'-(2-morfolin-4-iletil)ureia



Passo 1: Síntese de N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}[(2-morfolin-4-iletil)amino]carboxamida

Um balão seco à chama foi carregado com ácido 4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi]-piridina-2-carboxílico (1 eq), difenilfosforil-azida (1,1 eq), trietilamina (2,1 eq) e 20 ml de tolueno e foi aquecido durante hora e meia a 75°C. A esta mistura foi adicionada 2-morfolin-4-iletilamina (1,2 eq) e a mistura resultante foi agitada a 75°C durante 12 h. A reação foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água destilada. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada e triturada com éter, seguido de hexanos, para fornecer o produto purificado. MS: MH⁺ = 417.

Passo 2: Síntese de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}[(2-morfolin-4-iletil)amino]carboxamida

A um balão contendo N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi](2-piridil)}[(2-morfolin-4-iletil)amino] carboxamida em metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C a 10%, processando-se uma hidrogenação para obter um rendimento quantitativo de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-

piridil)}}[(2-morfolin-4-iletil)amino] carboxamida. MS: MH^+ = 387.

Passo 3: Síntese de isotiocianato de 3-(tert-butil)benzeno

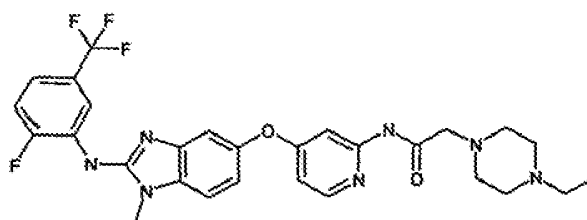
A 3-(tert-butil)fenilamina em acetona a 0°C foi adicionado bicarbonato de sódio (2 eq) e tiofosgênio (2 eq). A mistura foi trazida até à temperatura ambiente, sendo então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com bicarbonato de sódio e sulfato de sódio e concentrada para fornecer isotiocianato de 3-(tert-butil)benzeno. MS: MH^+ = 192.

Passo 4: Síntese de N-[4-({2[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N'-(2-morfolin-4-iletil)ureia

A isotiocianato de 3-(tert-butil)benzeno (1 eq) em metanol foi adicionada N-{4-[3-amino-4-(metilamino) fenoxi](2-piridil)}}[(2-morfolin-4-iletil)amino]carboxamida (1 eq) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A LC/MS evidenciou a formação da tioureia correspondente. A esta foi então adicionado cloreto férrico anidro (1,5 eq), agitando-se a mistura durante 3 h. A mistura de reacção foi então concentrada até metade do volume e ajustada a pH neutro com hidróxido de sódio 1 N. Procedeu-se então a uma extracção com acetato de etilo; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio. O material em bruto foi então purificado por cromatografia preparativa para fornecer N-[4-({2[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N'-(2-morfolin-4-il etil)ureia. MS: MH^+ = 544.

Exemplo 24

Síntese de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida



1. Síntese de N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi) piridin-2-il)-2-cloroacetamida

Uma solução de 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi) piridin-2-amina (1 eq) e trietilamina (2 eq) em tetrahidrofurano foi tratada com cloreto de 2-cloroacetilo e agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para fornecer o produto em bruto. A purificação em sílica-gel com metanol a 2% em cloreto de metileno forneceu N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi) piridin-2-il)-2-cloro acetamida sob a forma de um sólido laranja brilhante. HPLC = 3,82 min; MS: MH^+ = 337.

2. Síntese de N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin 2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

A mistura contendo N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi) piridin-2-il)-2-cloroacetamida (1 eq), 1-etil-piperazina (3 eq) e carbonato de potássio (4 eq) foi agitada em dimetilformamida a 60°C durante 1 hora. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada e lavada com água

e seguidamente com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer um sólido laranja. A purificação em sílica-gel com metanol a 20% em cloreto de metileno forneceu N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-(4-etil piperazin-1-il)-acetamida sob a forma de um sólido vermelho. HPLC = 3,26 min; MS: MH^+ = 415.

3. Síntese de N-(4-(3-amino-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

A mistura contendo N-(4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Pd/C a 10% envenenado com chumbo foi hidrogenada até ao desaparecimento da cor amarela. A mistura de reacção foi então filtrada para remoção do catalisador e concentrada para fornecer N-(4-(3-amino-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il) acetamida sob a forma de um óleo castanho. HPLC = 2,00 min; MS: MH^+ = 385.

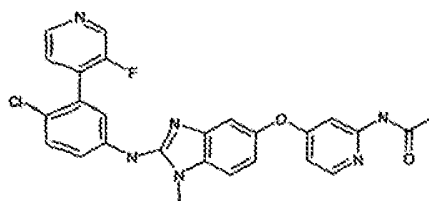
4. Síntese de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil] piridin-2-il}acetamida

Uma solução de N-(4-(3-amino-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida (1 eq) em metanol foi tratada com 1-fluoro-4-(trifluorometil)-2-isotiocianatobenzene (1 eq) e agitada à temperatura ambiente durante 16 horas para formar a tioureia correspondente. A esta foi então adicionado cloreto de ferro (III) (1,2 eq), agitando-se por mais 4 horas. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre carbonato de sódio saturado e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para

fornecer como produto em bruto um sólido castanho. A purificação por trituração com acetato de etilo a 5% em éter dietílico forneceu 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}acetamida sob a forma de um sólido castanho-amarelado. HPLC = 3,40 min; MS: MH^+ = 572.

Exemplo 25

Síntese de N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il) fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}acetamida



1. Síntese de 4-(2-cloro-5-nitrofenil)-3-fluoropiridina

Uma mistura de DME:H₂O (3:1) foi desgaseificada com N₂ durante meia hora. Adicionou-se 2-bromo-1-cloro-4-nitrobenzeno (1 eq), desgaseificando-se durante mais 10 minutos. Adicionaram-se então cloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferrocenopaládio (II) (0,05 eq), ácido 3-fluoropiridin-4-il-4-borónico (1 eq) e carbonato de sódio (3 eq), agitando-se a 100°C durante 16 horas. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada. A purificação em sílica-gel, acetato de etilo a 10% em hexanos forneceu 4-(2-cloro-5-nitrofenil)-3-fluoropiridina. HPLC = 4,57 min; MS: MH^+ = 253.

2. Síntese de 4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il)benzenamina

A 4-(2-cloro-5-nitrofenil)-3-fluoropiridina (1 eq) foi agitada com Ferro (0), (3 eq), em ácido acético durante 10 horas à temperatura ambiente. A reacção foi neutralizada com

carbonato de sódio e filtrada para remover o ferro. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e bicarbonato de sódio e concentrada para fornecer 4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il)benzenamina. HPLC = 1,72 min; MS: MH^+ = 223.

3. Síntese de 4-(2-cloro-5-isotiocianatofenil)-3-fluoropiridina

A mistura contendo 4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il)benzenamina (1 eq) e bicarbonato de sódio (2 eq) em acetona foi tratada com tiofosgénio (2 eq) e agitada durante 5 minutos a 0°C. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e bicarbonato de sódio e concentrada para fornecer 4-(2-cloro-5-isotiocianatofenil)-3-fluoropiridina. HPLC = 5,54 min; MS: MH^+ = 265.

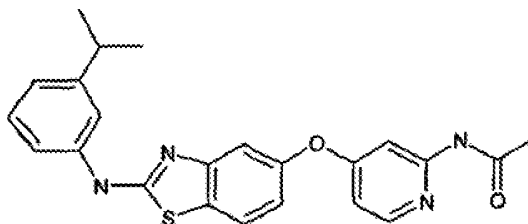
4. Síntese de N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida

A mistura contendo 4-(2-cloro-5-isotiocianatofenil)-3-fluoropiridina (1 eq) e N-(4-(3-amino-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)acetamida (1 eq) em metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas para fornecer a tioureia correspondente. A esta foi então adicionado cloreto de ferro (III) (1,2 eq), agitando-se durante mais 4 horas. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre carbonato de sódio saturado e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer como produto em bruto um sólido castanho. A purificação por HPLC forneceu N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(3-fluoropiridin-4-il)

fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida. HPLC = 3,37 min; MS: MH^+ = 503.

Exemplo 26

Síntese de N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



1. Síntese de N-(3-isopropilfenil)-5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

A mistura contendo 2-bromo-5-metoxibenzo[d]tiazol (1 eq), 3-isopropilbenzilamina (1,5 eq) e diisopropiletilamina (4 eq) foi submetida a microondas em NMP a 235°C durante 15 minutos. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada. A purificação em sílica-gel, acetato de etilo a 10% em hexanos forneceu N-(3-isopropilfenil)-5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina. HPLC = 5,50 min; MS: MH^+ = 299.

2. Síntese de 2-(3-isopropilfenilamino)benzo[d]tiazol-5-ol

A N-(3-isopropilfenil)-5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina foi carregada com ácido bromídrico (45%) e submetida a microondas a 170°C durante 10 minutos. A reacção foi então neutralizada com carbonato de sódio (solução saturada) e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 2-(3-

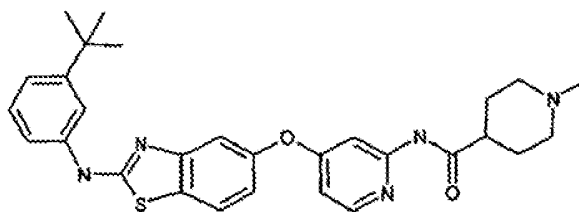
isopropilfenilamino) benzo[d]tiazol-5-ol. HPLC = 4,63 min;
MS: MH^+ = 285.

3. Síntese de N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida

A mistura contendo 2-(3-isopropilfenilamino)benzo [d]tiazol-5-ol (1 eq), N-(4-cloropiridin-2-il)acetamida (1,4 eq), bis(trimetilsilil)amida de potássio (4 eq) e carbonato de potássio (1,2 eq) em dimetilformamida foi submetida a microondas a 200°C durante 15 minutos. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer o produto em bruto. A purificação por HPLC forneceu N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida. HPLC = 4,87 min; MS: MH^+ = 419.

Exemplo 27

Síntese de N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida



1. Síntese de cloreto de 1-metilpiperidina-4-carbonilo

Um balão foi seco à chama e colocado sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (1 eq) em cloreto de metileno anidro ao balão e este foi arrefecido a 20°C num banho de água. Adicionou-se então dimetilformamida, seguida de cloreto de oxalilo (1,4 eq) em cloreto de metileno. A mistura foi refluxada durante 2 horas,

trazida até à temperatura ambiente, concentrada e colocada em mistura azeotrópica com tolueno para fornecer cloreto de 1-metilpiperidina-4-carbonilo sob a forma de um sólido amarelo-claro leve. MS: $MH^+ = 162$.

2. Síntese de N-(4-cloropiridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

Um balão foi seco à chama e colocado sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se ao balão cloreto de 1-metilpiperidina-4-carbonilo (1 eq) em cloreto de metileno anidro, arrefecendo-se a mistura até 0°C. A esta mistura foi adicionada a solução contendo 4-cloropiridin-2-amina (1 eq), e diisopropiletilamina (5 eq) em cloreto de metileno anidro, agitando-se então durante 1 h a 0°C. A mistura de reacção foi concentrada e submetida a partição entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer o produto em bruto. A purificação em sílica-gel, metanol a 10% em cloreto de metileno forneceu N-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil piperidina-4-carboxamida sob a forma de um sólido cristalino ligeiramente amarelado. HPLC = 2,39 min; MS: $MH^+ = 254$.

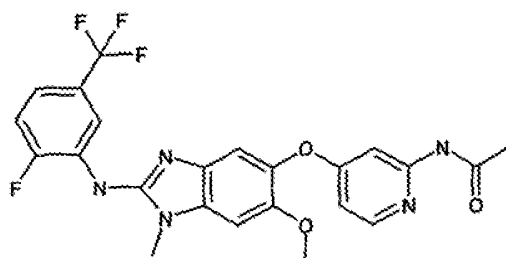
3. Síntese de N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida

A mistura contendo 2-(3-tert-butilfenilamino)benzo[d]tiazol-5-ol (1 eq), bis(trimetilsilil)amida de potássio (4 eq) e carbonato de potássio (1,2 eq) em dimetilformamida foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Adicionou-se então N-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil piperidina-4-carboxamida (1,4 eq) e a mistura foi submetida a microondas a 220°C durante 20 minutos. A mistura de reacção foi submetida a

partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer o produto em bruto. A purificação por HPLC forneceu N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida. HPLC = 4,74 min; MS: MH^+ = 516.

Exemplo 28

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida



1. Síntese de ácido 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxílico

Adicionou-se ácido trifluoroacético puro a 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxilato de tert-butilo, agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas. O TFA foi evaporado e o produto sólido foi colocado numa mistura azeotrópica com tolueno e, então, colocado sob vácuo durante 24 horas para fornecer ácido 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxílico. HPLC = 3,07 min; MS: MH^+ = 321.

2. Síntese de 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxamida

A mistura contendo ácido 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxílico (1 eq), 1-(3-dimetil

aminopropil)-3-etilcarbodiimida (2 eq), 3H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridina-3-ol (1,5 eq) e diisopropilamina (5 eq) em tetrahydrofurano foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mistura foi adicionado cloreto de amônio (2 eq) e a mistura resultante foi agitada durante 48 horas. A mistura de reacção foi concentrada. A purificação em sílica-gel, acetona a 50% em hexanos forneceu 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido amarelo brilhante. HPLC = 3,70 min; MS: MH^+ = 319.

3. Síntese de 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridin-2-amina

Adicionou-se bromo líquido (2 eq) gota a gota a uma solução de hidróxido de potássio (10 eq) em água a 0°C. Adicionou-se então 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridina-2-carboxamida (1 eq) em uma pequena porção de dioxano. A reacção foi trazida até à temperatura ambiente durante ½ h e foi então aquecida a 55°C durante 1 h, evidenciando-se uma solução vermelha homogénea. A temperatura da mistura de reacção foi trazida de novo até 0°C e adicionou-se ácido acético (em excesso). A mistura foi aquecida a 55°C durante ½ hora, sendo então arrefecida até à temperatura ambiente e adicionando-se carbonato de sódio para neutralização. Fez-se uma extracção com cloreto de metileno; a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridin-2-amina sob a forma de um sólido laranja. HPLC = 3,10 min; MS: MH^+ = 292.

4. Síntese de N-(4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida

Sob uma atmosfera de azoto, a mistura de 4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)-piridin-2-amina (1 eq) e de

diisopropiletilamina (4 eq) em cloreto de metileno foi arrefecida até 0°C. Adicionou-se cloreto de acetilo (1,1 eq) gota a gota e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A mistura de reacção foi trazida até à temperatura ambiente e adicionou-se água. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer N-(4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida. HPLC = 3,21 min; MS: MH^+ = 333.

5. Síntese de N-(4-(5-amino-2-metoxi-4-(metilamino) fenoxi)piridin-2-il)acetamida

A mistura contendo N-(4-(2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida em metanol com uma quantidade catalítica de catalisador de Pd/C a 10% envenenado com chumbo foi hidrogenada até ao desaparecimento da cor amarela. A mistura de reacção foi então filtrada para remoção do catalisador e concentrada para fornecer N-(4-(5-amino-2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)acetamida. HPLC = 2,25 min; MS: MH^+ = 303.

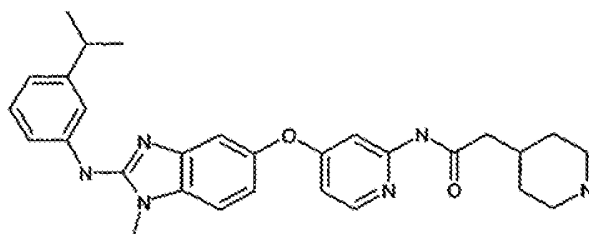
6. Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}acetamida

Uma solução de N-(4-(5-amino-2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi)piridin-2-il)acetamida (1 eq) em metanol foi tratada com 1-fluoro-4-(trifluorometil)-2-isotiocianatobenzene (1 eq) e agitada à temperatura ambiente durante 16 horas para formar a tioureia correspondente. A esta mistura foi então adicionado cloreto de ferro (III) (1,2 eq), agitando-se durante mais 4 horas. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre carbonato de sódio saturado e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de

cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer como produto em bruto um sólido castanho. A purificação por HPLC forneceu N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}acetamida. HPLC = 3,02 min; MS: MH^+ = 490.

Exemplo 29

Síntese de N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-4-ilacetamida



1. Síntese de 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

A mistura contendo 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-amina (1 eq) e 1-isopropil-3-isotiocianatobenzene (1 eq) em metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas para formar a tioureia correspondente. À mistura foi então adicionado cloreto de ferro (III) (1,2 eq), agitando-se durante mais 4 horas. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre carbonato de sódio saturado e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer como produto em bruto um sólido castanho. A purificação por trituração com tolueno forneceu 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sob a forma de um sólido castanho. HPLC = 3,63 min; MS: MH^+ = 374.

2. Síntese de 4-((4-(2-(3-isopropilfenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

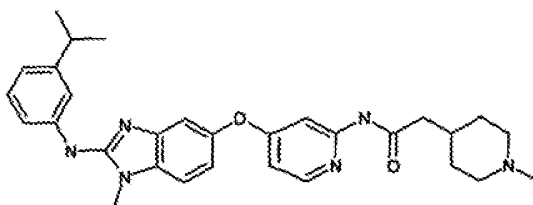
A uma mistura de ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado HATU (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar homogênea. A esta mistura foi adicionada 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-amina (1 eq) e 4-(dimetilamino)piridina (0,05 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o 4-((4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo resultante foi purificado por HPLC. HPLC = 4,63 min; MS: MH^+ = 599.

3. Síntese de N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-4-ilacetamida

A 4-((4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 eq) em água e acetonitrilo foi adicionado ácido trifluoroacético (2 eq), agitando-se à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução resultante foi congelada com azoto líquido e a amostra liofilizada forneceu N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidina-4-ilacetamida. HPLC = 3,49 min; MS: MH^+ = 499.

Exemplo 30

Síntese de N-[4-({2-(3-isopropilfenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida



1. Síntese de 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

A mistura contendo 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-amina (1 eq) e 1-isopropil-3-isotiocianatobenzeno (1 eq) em metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas para formar a tioureia correspondente. À mistura foi então adicionado cloreto de ferro (III) (1,2 eq), agitando-se durante mais 4 horas. A mistura foi então concentrada e submetida a partição entre carbonato de sódio saturado e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer como produto em bruto um sólido castanho. A purificação por trituração com tolueno forneceu 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sob a forma de um sólido castanho. HPLC = 3,63 min; MS: MH⁺ = 374.

2. Síntese de 4-((4-(2-(3-isopropilfenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A uma mistura de ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (1 eq) em N,N-dimetilformamida e N,N-diisopropiletilamina (4 eq) foi adicionado HATU (2 eq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até se tornar

homogénea. A esta mistura foi adicionada 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-amina (1 eq) e 4-(dimetilamino)piridina (0,05 eq), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi então concentrada e submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o 4-((4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo resultante foi purificado por HPLC. HPLC = 4,63 min; MS: MH^+ = 599.

3. Síntese de N-(4-(2-(3-isopropilfenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida

A 4-((4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 eq) em água e acetonitrilo foi adicionado ácido trifluoroacético (2 eq), agitando-se à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução resultante foi congelada com azoto líquido e a amostra liofilizada forneceu N-(4-(2-(3-isopropilfenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida. HPLC = 3,49 min; MS: MH^+ = 499.

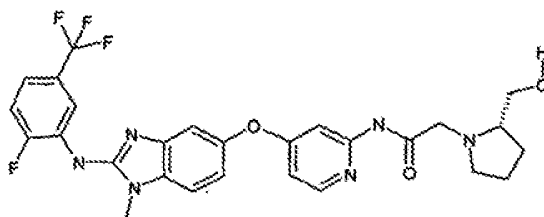
4. Síntese de N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(1-metil piperidin-4-il)acetamida

À mistura contendo N-(4-(2-(3-isopropilfenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida (1 eq), ácido acético glacial (2 eq) e formalina (7,5 eq) em tetrahidrofurano:metanol (1:1) foi adicionado cianoborohidreto de sódio (2 eq), agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reacção foi neutralizada com solução saturada de carbonato de sódio e

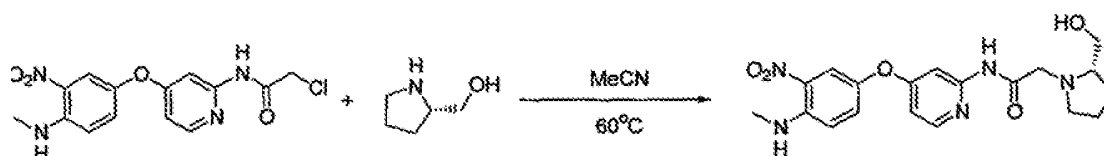
extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer o produto em bruto. A purificação por HPLC forneceu N-[4-({2-[(3-isopropil-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida. HPLC = 3,51 min; MS: MH^+ = 513.

Exemplo 31

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]acetamida



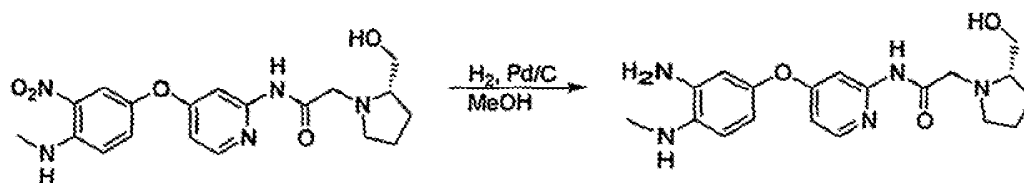
Passo 1:



Adicionou-se L-Prolinol (3,0 eq) a uma mistura de 2-cloro-N-{4-[4-(metilamino)-2-nitrofenoxi](2-piridil)} acetamida (1 eq) em acetonitrilo. A mistura resultante foi aquecida até 60°C. A LC/MS mostrou uma conversão quantitativa após agitação durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada até cerca de metade do volume de solvente e foi então submetida a partição entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída 2x com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água seguida de

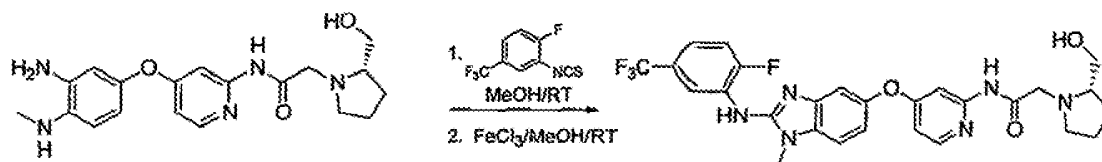
cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de magnésio e concentradas para fornecer o produto puro. MS: $MH^+ = 402,2$.

Passo 2:



A 2-(2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-N-[4-(4-metilamino -3-nitro-fenoxi)-piridín-2-il]-acetamida foi hidrogenada em metanol na presença de Pd/C durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite e o filtrado foi concentrado para fornecer N-[4-(3-amino-4-metilamino-fenoxi)piridín-2-il]-2-(2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-acetamida. MS: $MH^+ = 372,4$.

Passo 3:

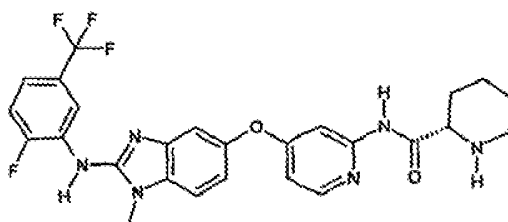


Adicionou-se isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo a uma solução de N-[4-(3-amino-4-metilamino-fenoxi)-piridín-2-il]-2-(2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-acetamida em metanol. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A formação da tioureia foi confirmada por LC/MS. Adicionou-se cloreto férrico e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após completada a ciclização, tal como verificado por LC/MS, a mistura de reacção foi concentrada e foi adicionado carbonato de sódio aquoso até se obter um pH básico. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de

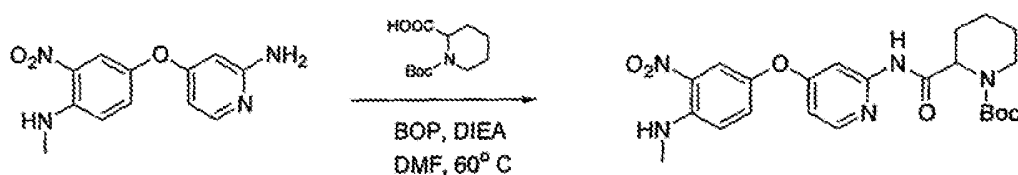
magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por HPLC em fase reversa. MS: $MH^+ = 559,3$.

Exemplo 32

Síntese de (2S)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-2-carboxamida

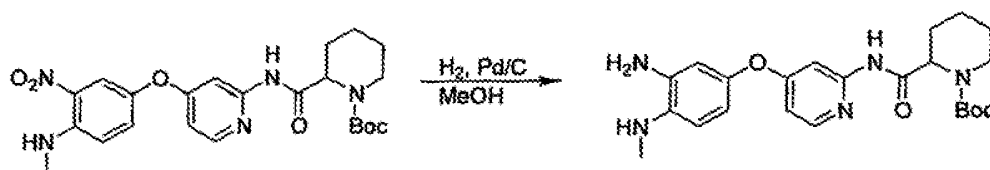


Passo 1:



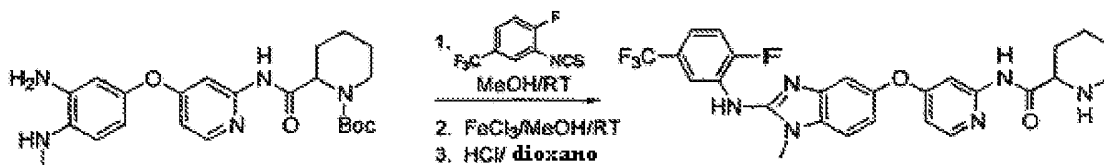
Adicionou-se homoprolina de N-Boc (1,0 eq) a uma solução de aminopiridina (1,0 eq), BOP (2,0 eq) e diisopropiletilamina (3,0 eq) em DMF. A solução é aquecida durante 12 horas a 60°C. A solução é concentrada num evaporador de rotor até cerca de um quarto do seu volume original, sendo em seguida vertida sobre água e EtOAc. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seguindo-se secagem com $MgSO_4$, filtração, adição de sílica e concentração da solução. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gradiente de 2% MeOH: DCM $\rightarrow$ 10% MeOH: DCM) para fornecer o produto desejado. $MH^+ = 472,5$.

Passo 2:



A nitroanilina foi hidrogenada em metanol na presença de Pd/C durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite e o filtrado foi concentrado para fornecer fenilenodiamina. MS: $MH^+ = 442,4$.

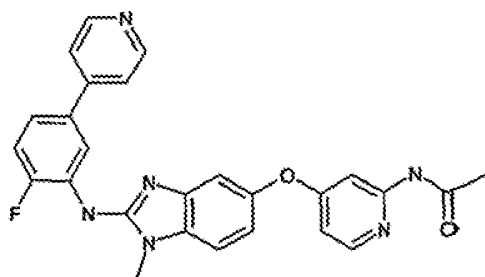
Passo 3:



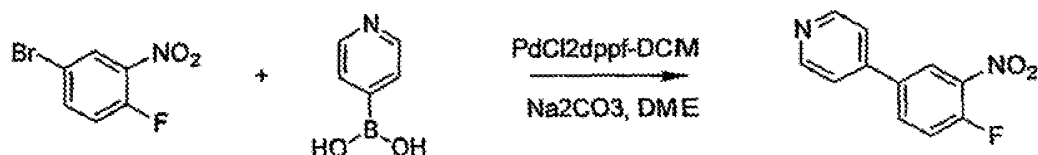
Adicionou-se isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo a uma solução de fenilenodiamina em metanol. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A formação de tioureia foi confirmada por LC/MS. Adicionou-se cloreto férrico e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após completada a ciclização, tal como verificado por LC/MS, a mistura de reacção foi concentrada e foi adicionado carbonato de sódio aquoso até se obter um pH básico. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio e concentrada. O grupo protector é removido por tratamento do produto em bruto com HCl em dioxano durante 30 minutos à temperatura ambiente, seguindo-se a remoção do solvente. O produto em bruto foi purificado por HPLC em fase reversa. MS: $MH^+ = 529,5$.

Exemplo 33

Síntese de N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida

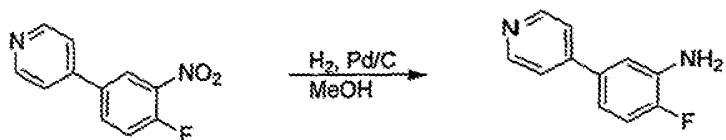


Passo 1:



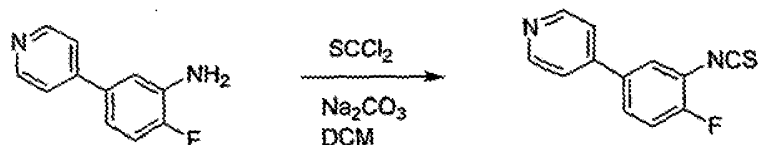
Os compostos 5-bromo-2-fluoronitrobenzeno (1,0 eq), ácido 4-piridilborónico (2,0 eq) e o complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) com DCM são misturados em etilenoglicol-dimetiléter e carbonato de sódio aquoso 2M (4,0 eq). A solução é purgada com argon durante 20 minutos e é então aquecida durante 12 horas a 100°C. No final deste tempo, a mistura de reação é arrefecida e vertida sobre água e EtOAc. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seguindo-se secagem com MgSO₄, filtração, adição de sílica e concentração da solução. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gradiente de 1% MeOH: DCM -> 10% MeOH: DCM) para fornecer o produto desejado. MS: MH⁺ = 219,2.

Passo 2:



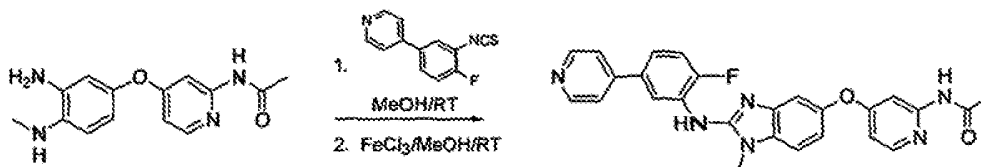
O composto de nitrofenilo foi hidrogenado em metanol na presença de Pd/C durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite e o filtrado foi concentrado para fornecer a anilina desejada. MS: $MH^+ = 189,2$.

Passo 3:



A anilina (1,0 eq) foi arrefecida numa mistura bifásica de diclorometano e de carbonato de sódio (4,0 eq) até 0°C. Nesta altura, foi adicionado tiofosgénio (1,0 eq). A solução foi deixada em agitação durante 30 minutos; no final deste tempo, as fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio.

Passo 4:

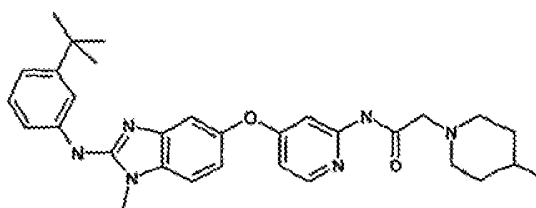


Adicionou-se uma solução de isotiocianato de 2-fluoro-5-(4-piridil)fenilo em DCM a uma solução de fenilenodiamina em metanol. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A formação da tioureia foi confirmada por LC/MS. Adicionou-se cloreto férrico e a mistura

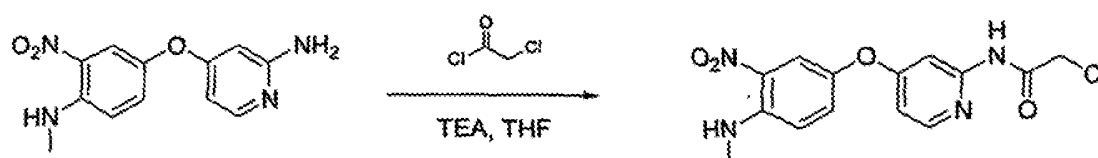
resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após concluída a ciclização, tal como verificado por LC/MS, a mistura de reacção foi concentrada e foi adicionado carbonato de sódio aquoso até se obter um pH básico. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por HPLC em fase reversa. MS: $MH^+ = 469,5$.

Exemplo 34

Síntese de N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



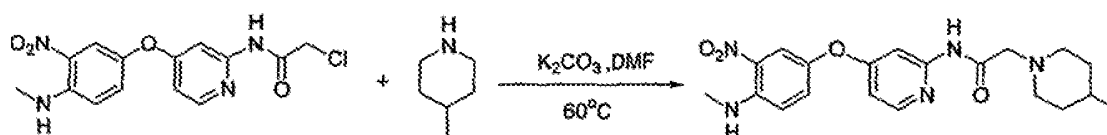
Passo 1:



Adicionou-se cloreto de cloroacetilo (1,4 eq) gota a gota ao longo de 15 minutos a uma solução em agitação da aminopiridina (1,0 eq) e de trietilamina (2,7 eq) em THF (1,2 L) à temperatura ambiente. Após 2 horas, a LC evidenciou uma conversão de 80% para o produto desejado, existindo também uma pequena quantidade do material de partida e algum produto bis-acilado (< 10%). A solução foi concentrada num evaporador de rotor até cerca de um quarto do seu volume original, sendo seguidamente vertida sobre água e EtOAc. As camadas foram

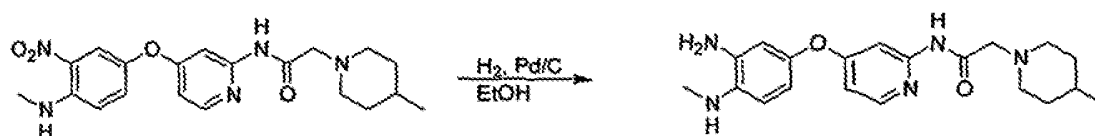
separadas e a camada orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seguindo-se secagem com MgSO_4 , filtração, adição de sílica e concentração da solução. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (gradiente de 30% EtOAc: hexanos $\rightarrow$ 60% EtOAc: hexanos) para fornecer o produto desejado (rendimento de 39%).

Passo 2:



Adicionou-se 4-metilpiperidina (2,8 eq) a uma mistura de 2- cloro-N- {4-[4-(metilamino) -2-nitrofenoxi] (2-piridil)} acetamida (1 eq) e carbonato de potássio (3,3 eq) em dimetilformamida. A mistura resultante foi aquecida até 60°C. A LC/MS mostrou uma conversão quantitativa após agitação durante 1 hora. A mistura de reacção foi submetida a partição entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída 2x com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água seguida de cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de magnésio e concentradas. O produto em bruto foi passado através de um filtro de sílica e eluído com metanol a 10%/cloreto de metileno. MS: $\text{MH}^+ = 400,2$.

Passo 3:

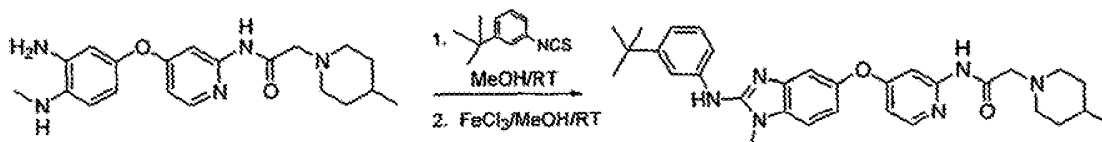


A N-{4-[4-(metilamino)-3-nitrofenoxi] (2-piridil)}-2-(4-metilpiperidil)acetamida foi hidrogenada na presença de Pd/C

durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para fornecer N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-2-(4-metilpiperidil)acetamida.

MS: $MH^+ = 370,2$.

Passo 4:



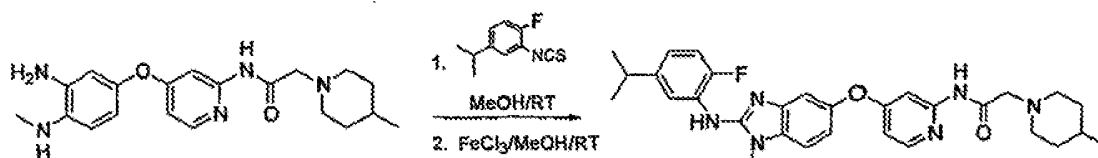
Adicionou-se isotiocianato de 3-(tert-butil)benzeno a uma solução de N-{4-[3-amino-4-(metilamino)fenoxi](2-piridil)}-2-(4-metilpiperidil)acetamida em metanol. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A formação da tioureia foi confirmada por LC/MS. Adicionou-se cloreto férrico e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após completada a ciclização, tal como verificado por LC/MS, a mistura de reacção foi concentrada e foi adicionado carbonato de sódio aquoso até se obter um pH básico. A mistura de reacção foi submetida a partição entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por HPLC em fase reversa. MS: $MH^+ = 527,2$.

Exemplos 35-68

As glicinamidas nos Exemplos 35-68 foram sintetizadas de uma forma semelhante à acima descrita, usando os materiais de partida e reagentes indicados.

Exemplo 35

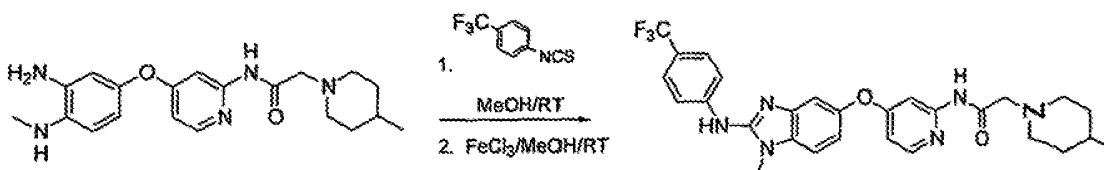
Síntese de N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



MS: MH⁺ = 531,1.

Exemplo 36

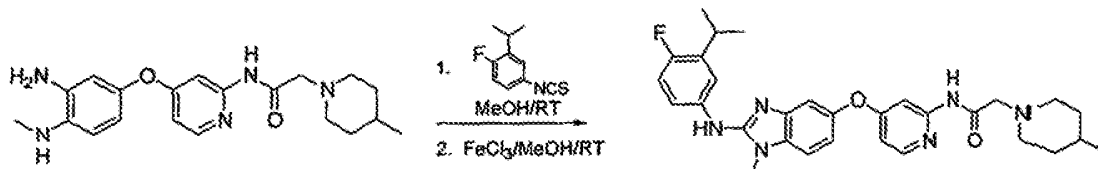
Síntese de 2-(4-metilpiperidin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



MS: MH⁺ = 539,1.

Exemplo 37

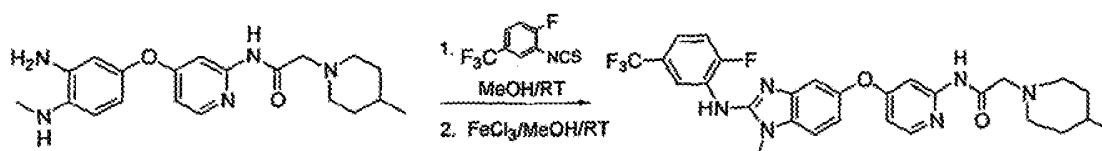
Síntese de N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



MS: MH⁺ = 531,1.

Exemplo 38

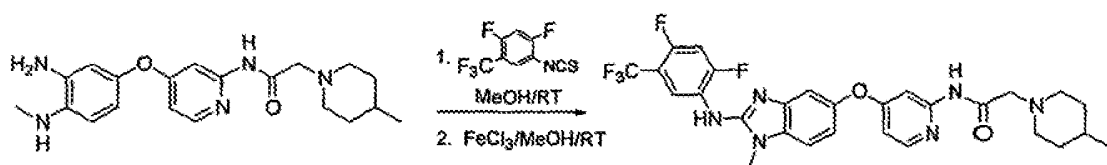
Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



MS: $\text{MH}^+ = 557,1$.

Exemplo 39

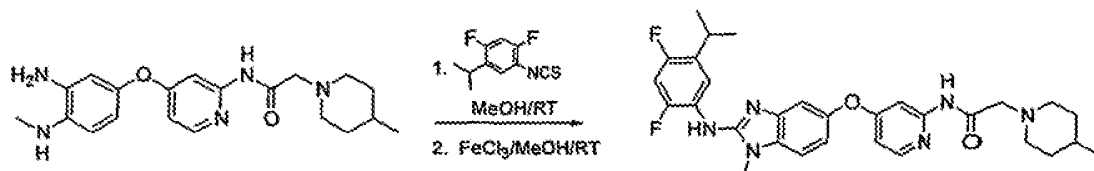
Síntese de N-{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



MS: $\text{MH}^+ = 575,0$.

Exemplo 40

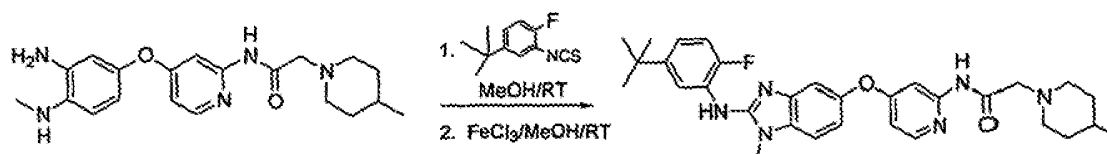
Síntese de N-[4-({2-[(2,4-difluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida



MS: $\text{MH}^+ = 549,1$.

Exemplo 41

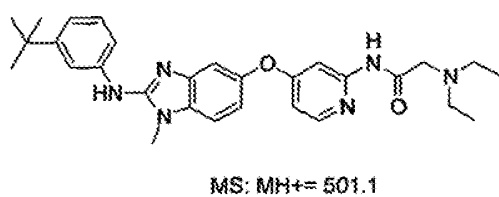
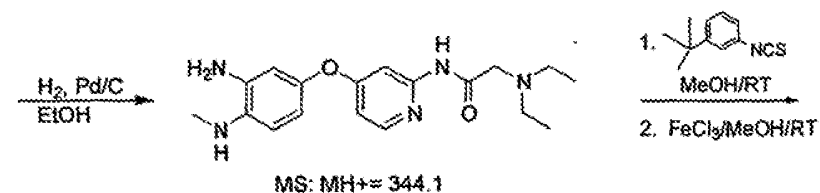
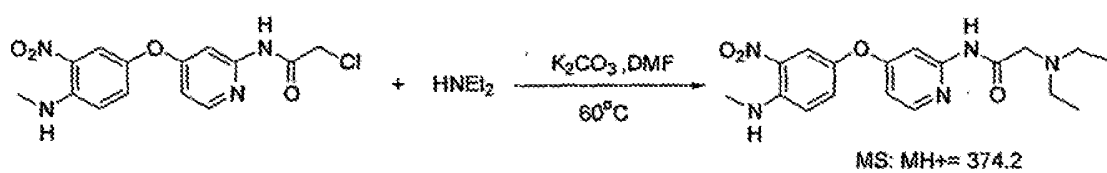
Síntese de N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)acetamida



MS: MH⁺ = 545,1.

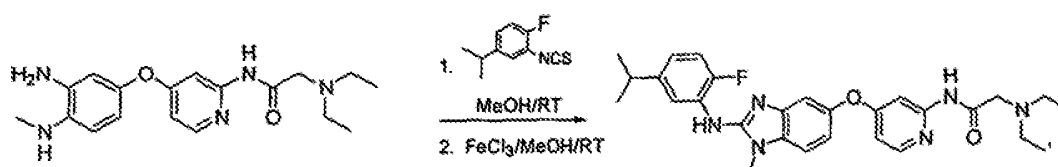
Exemplo 42

Síntese de N-1--[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2-,N-2--dietil glicinamida



Exemplo 43

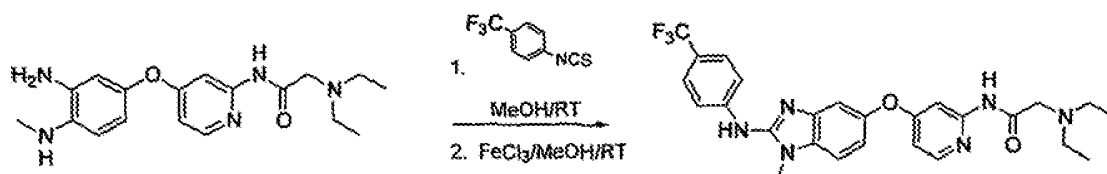
Síntese de N-2-,N-2--dietil-N-1-[4-({2-[(2-fluoro-5-iso
propilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]glicinamida



MS: MH⁺ = 505,1.

Exemplo 44

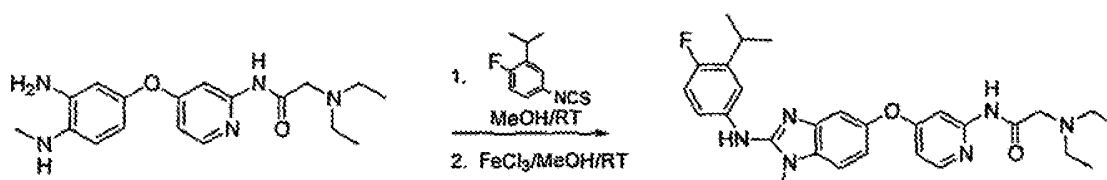
Síntese de N-2-,N-2--dietil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}glicinamida



MS: MH⁺ = 513,0.

Exemplo 45

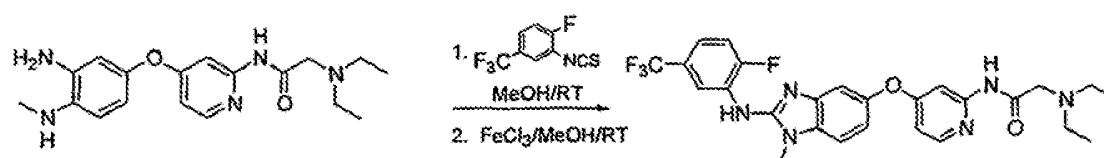
Síntese de N-2-,N-2--dietil-N-1--[(4-fluoro-3-isopropil
fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]
glicinamida



MS: MH⁺ = 505,1.

Exemplo 46

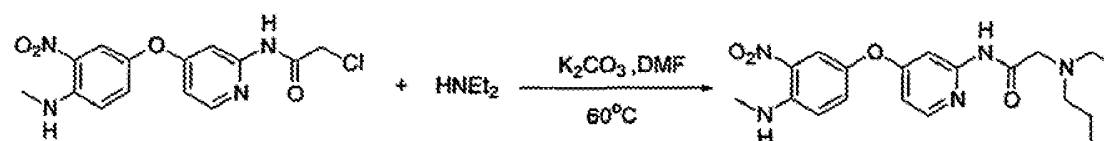
Síntese de N-2-,N-2--dietil-N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}glicinamida



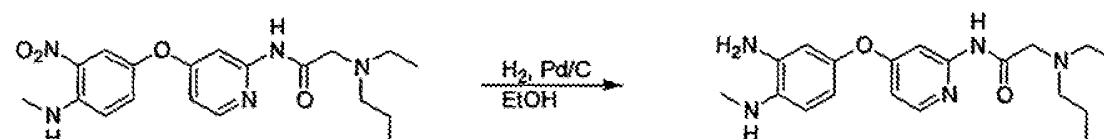
MS: $\text{MH}^+ = 531, 1.$

Exemplo 47

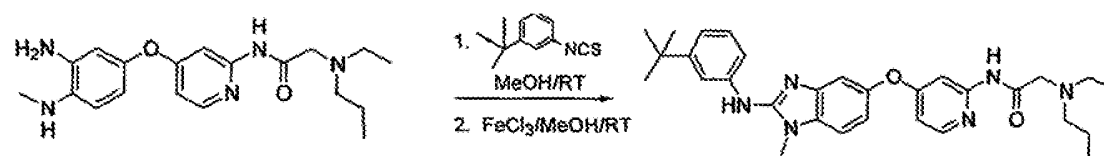
Síntese de N-1--[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-N-2--etil-N-2-propilglicinamida



MS: $\text{MH}^+ = 388, 3.$



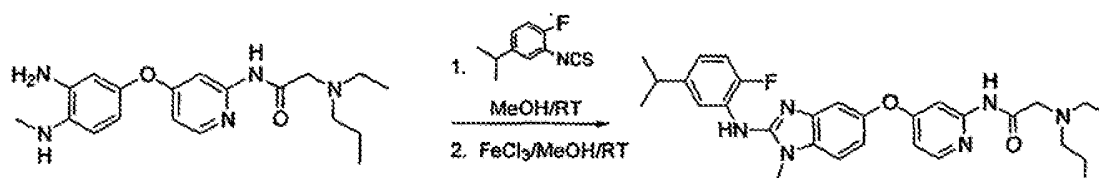
MS: $\text{MH}^+ = 358, 2.$



MS: $\text{MH}^+ = 515, 1.$

Exemplo 48

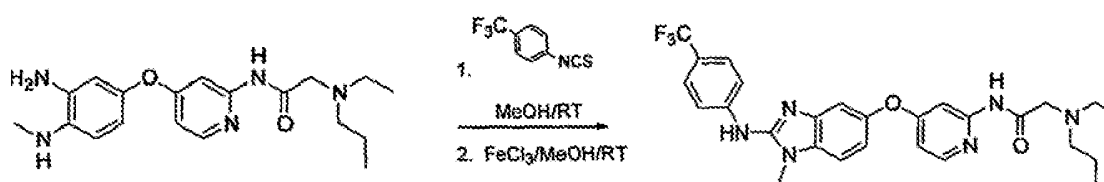
Síntese de N-2--etil-N-1--[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil) amino] -1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin -2-il]-N-2--propilglicinamida



MS: $MH^+ = 519,1$.

Exemplo 49

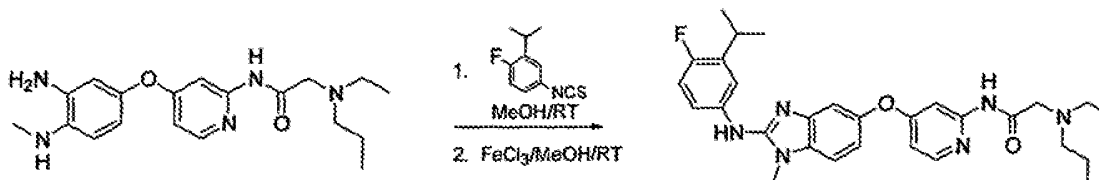
Síntese de N-2--etil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil) fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-N-2--propilglicinamida



MS: $MH^+ = 527,1$.

Exemplo 50

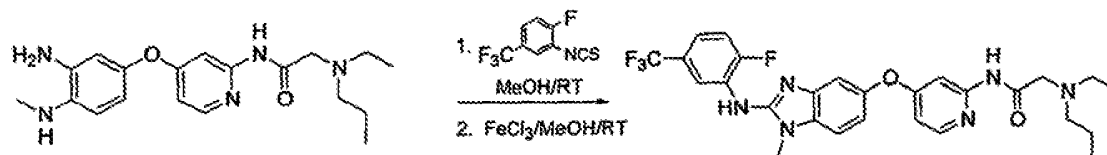
Síntese de N-2--etil-N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropil fenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--propilglicinamida



MS: $MH^+ = 519,1$.

Exemplo 51

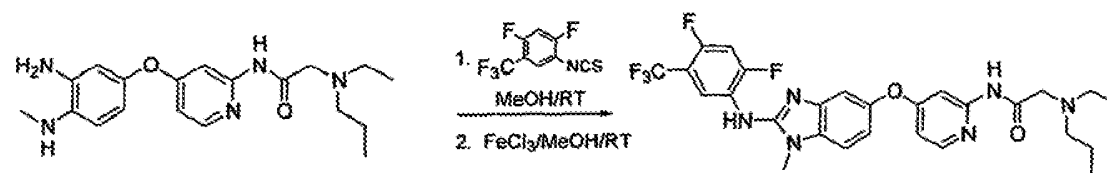
Síntese de N-2--etil-N-1--{4-[(2-{(2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2--propilglicinamida



MS: $\text{MH}^+ = 545,1$.

Exemplo 52

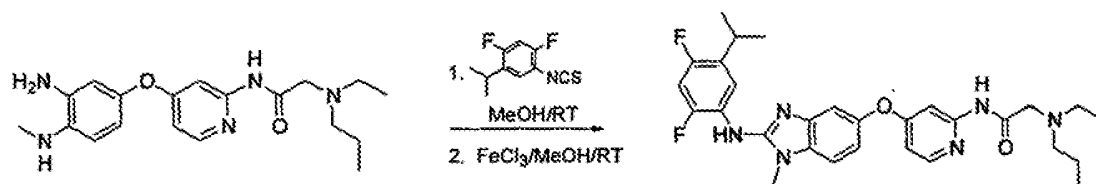
Síntese de N-1-{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluorometil) fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2--etil-N-2--propilglicinamida



MS: $\text{MH}^+ = 563,0$.

Exemplo 53

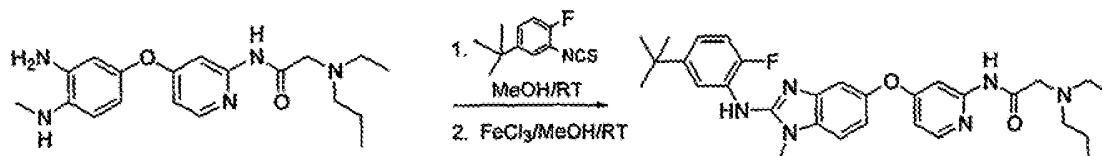
Síntese de N--1--[4-({2-[(2,4-difluoro-5-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--etil-N-2--propilglicinamida



MS: $\text{MH}^+ = 537,1$.

Exemplo 54

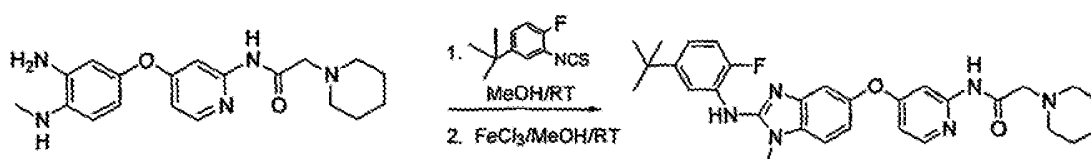
Síntese de N-1--[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--etil-N-2--propilglicinamida



MS: MR⁺ = 533,1.

Exemplo 55

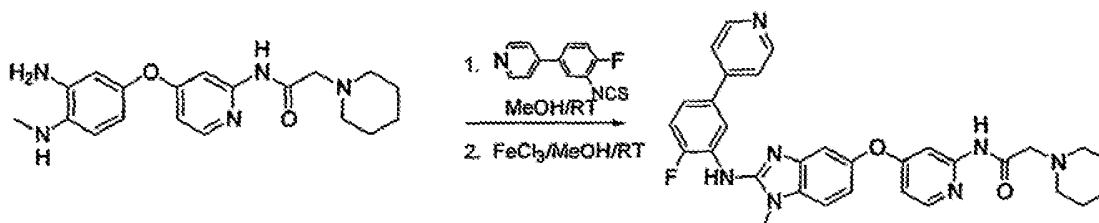
Síntese de N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida



MS: MH⁺ = 531,2.

Exemplo 56

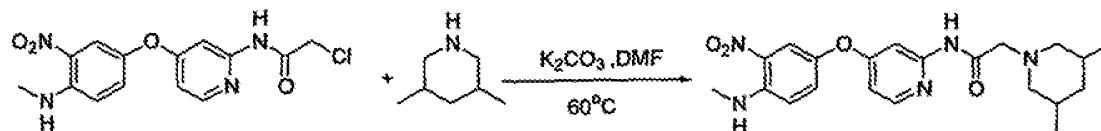
Síntese de N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida



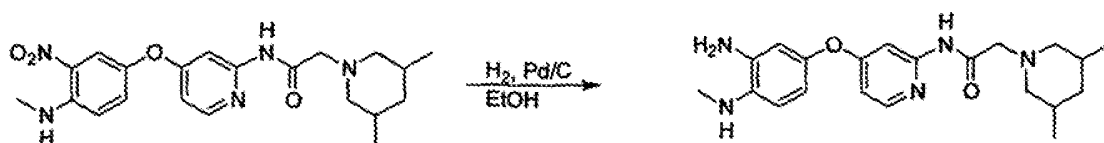
MS: MH⁺ = 552,1.

Exemplo 57

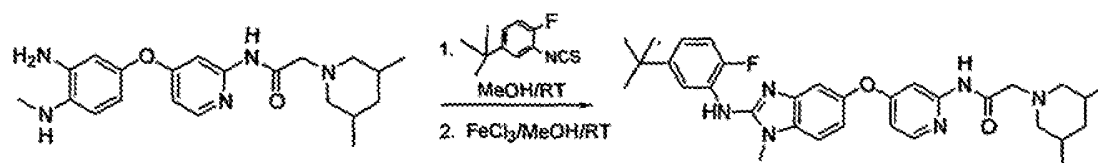
Síntese de N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)acetamida



MS: $MH^+ = 414,1$.



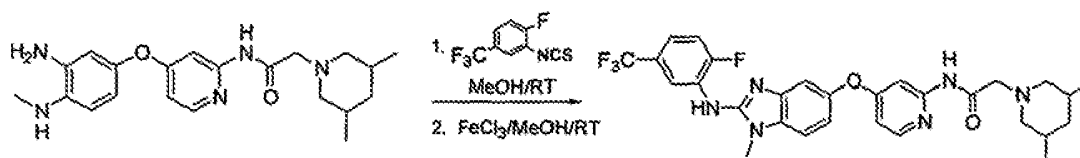
MS: $MH^+ = 384,2$.



MS: $MH^+ = 559,2$.

Exemplo 58

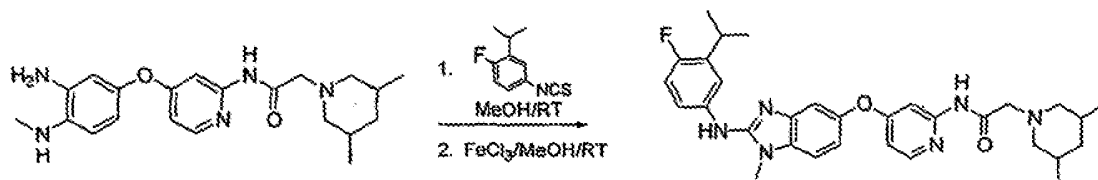
Síntese de 2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



MS: $MH^+ = 571,1$.

Exemplo 59

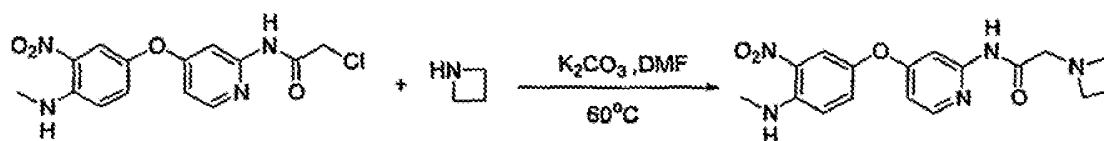
Síntese de 2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



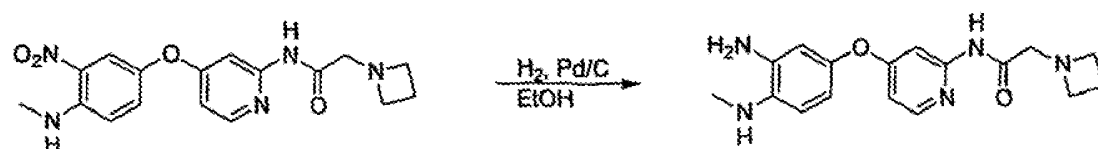
MS: $MH^+ = 545, 2$.

Exemplo 60

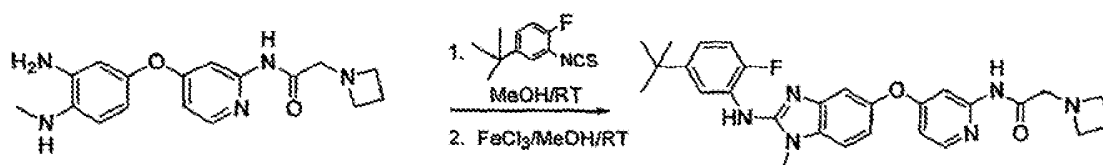
Síntese de 2-azetidin-1-il-N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida



MS: $MH^+ = 358, 1$.



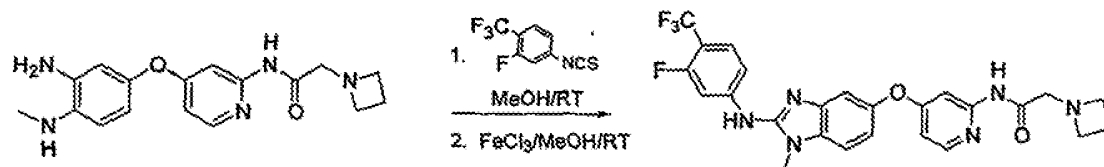
MS: $MH^+ = 328, 1$.



MS: $MH^+ = 503, 1$.

Exemplo 61

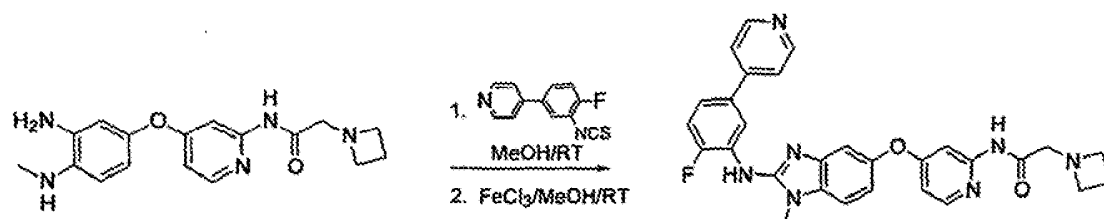
Síntese de 2-azetidin-1-il-N-{4-[(2-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida



MS: MH⁺ = 515,0.

Exemplo 62

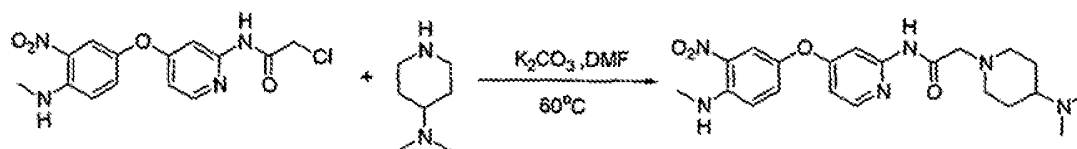
Síntese de 2-azetidin-1-il-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il}acetamida



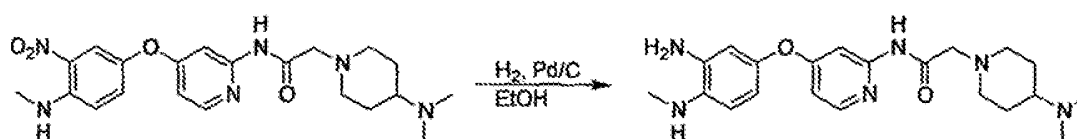
MS: MH⁺ = 524,1.

Exemplo 63

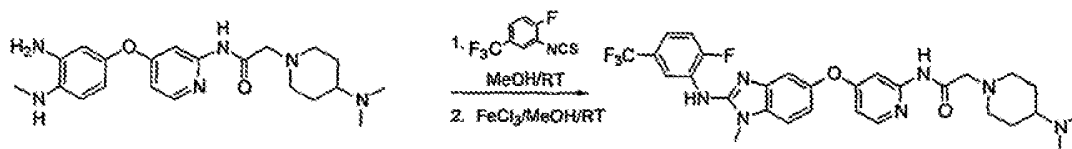
Síntese de 2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida



MS: MH⁺ = 429,1.



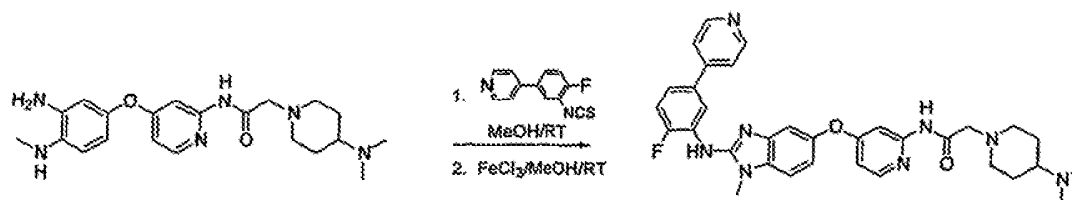
MS: MH⁺ = 399,2.



MS: $MH^+ = 586,1$.

Exemplo 64

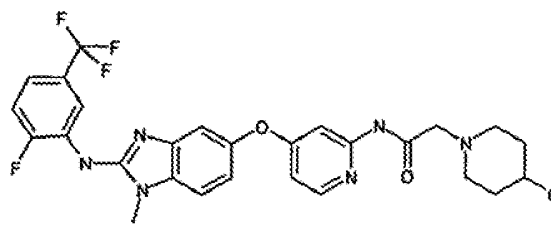
Síntese de 2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-[4-((2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida



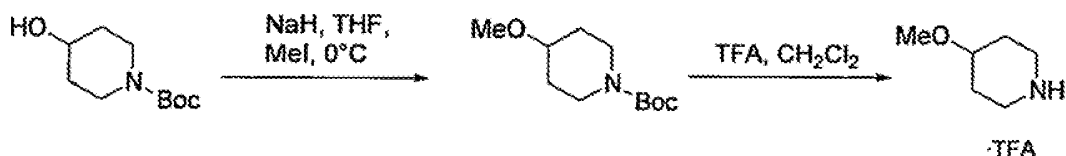
MS: $MH^+ = 595,2$.

Exemplo 65

Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamida

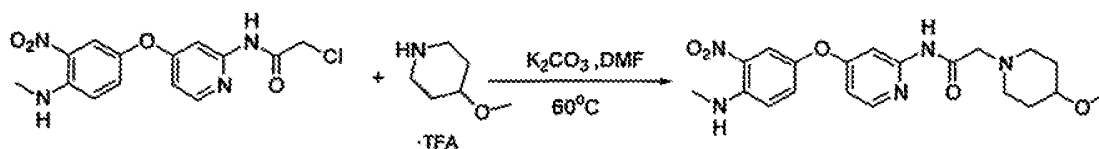


Passo 1:

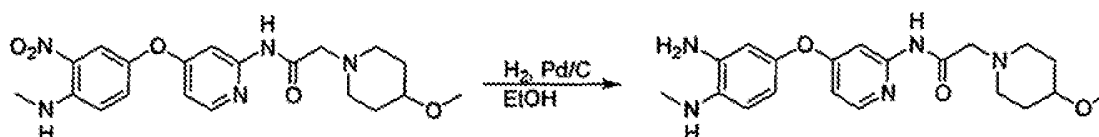


O composto 1-N-Boc-4-hidroxipiperidina (1,0 eq; O. Takuna, H. Yoshitaka, Y. Kaoru, O. Yoshitaka, M. Hideaki. WO2003018019. Preparação de 2-(1,1-Dioxaperhidro-1,4-tiazepin-7-il)acetamidas Substituídas para o Tratamento de Doenças

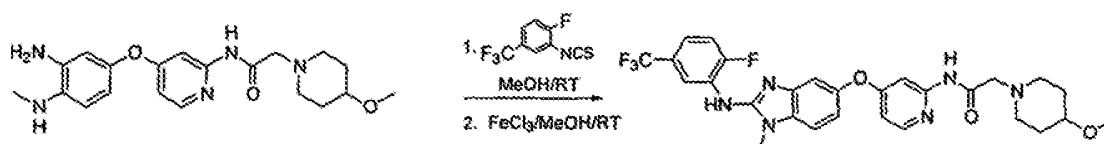
Respiratórias Inflamatórias) em THF (10 ml) foi adicionado a NaH (2,7 eq) em THF (20 ml) a 0°C. Após 20 min, adicionou-se MeI (1,1 eq) gota a gota. Esta mistura foi agitada durante 2 h, e a reacção foi então interrompida com H₂O, procedendo-se a duas extracções com EtOAc. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. MS: MH⁺ = 216,1 (MH⁺-t-Bu). O material foi dissolvido em CH₂Cl₂ e TFA (3:1) e agitado durante 12 horas. O solvente foi então removido por evaporação em rotor para fornecer um óleo límpido. MS: MH⁺ = 116,0.



MS: MH⁺ = 416,1.



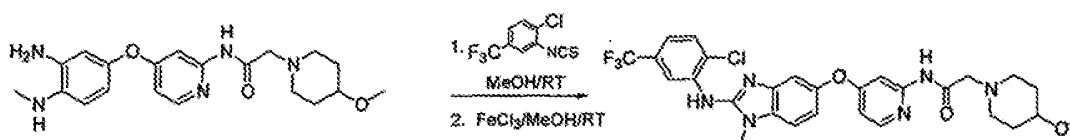
MS: MH⁺ = 386,2.



MS: MH⁺ = 573,1.

Exemplo 66

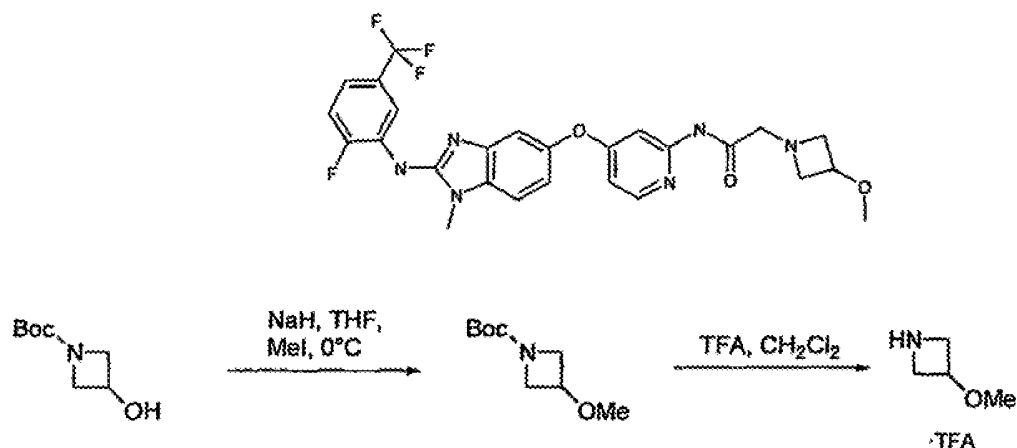
Síntese de N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamida



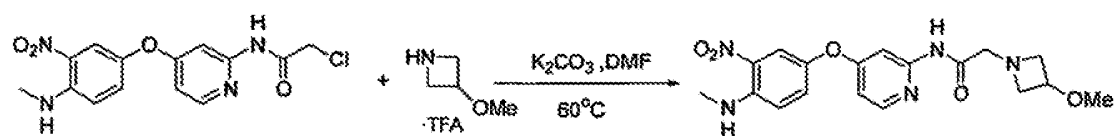
MS: MH⁺ = 589,1.

Exemplo 67

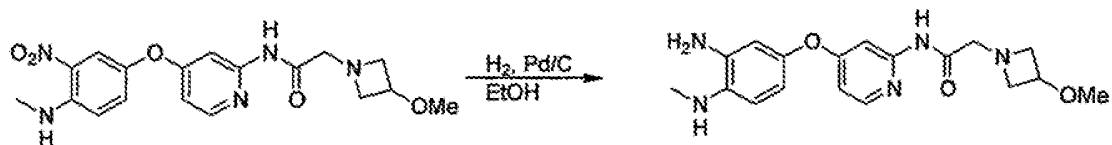
Síntese de N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(3-metoxiazetidín-1-il)acetamida



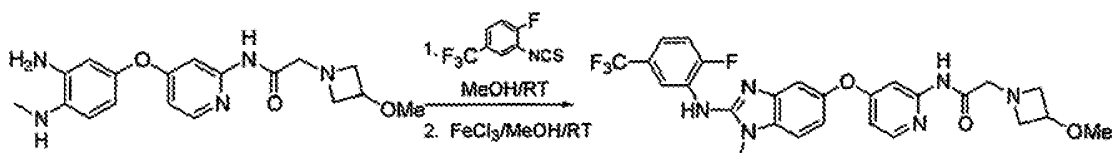
O composto 1-N-Boc-3-hidroxiazetidina (1,0 eq) em THF (10 ml) foi adicionado a NaH (2,6 eq) em THF (20 ml) a 0°C. Após 20 min, adicionou-se MeI (1,1 eq) gota a gota. Esta mistura foi agitada durante 2 h, e a reacção foi então interrompida com H₂O, procedendo-se a duas extracções com EtOAc. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. MS: MH⁺ = 132,1 (MH⁺-t-Bu). O material foi dissolvido em CH₂Cl₂ e TFA (3:1) e agitado durante 12 horas. O solvente foi então removido por evaporação em rotor para fornecer um óleo límpido. MS: MH⁺ = 87,9.



MS: MH⁺ = 388,1.



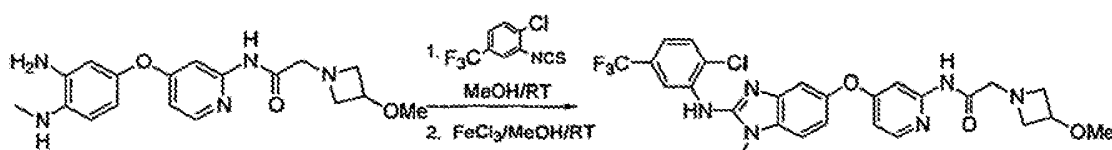
MS: $MH^+ = 358, 2$.



MS: $MH^+ = 545, 1$.

Exemplo 68

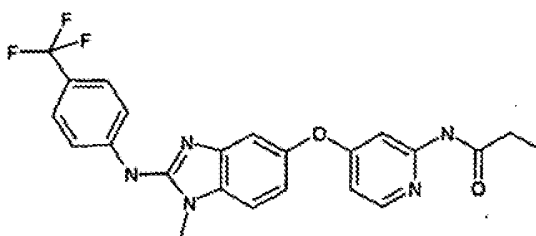
Síntese de N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida



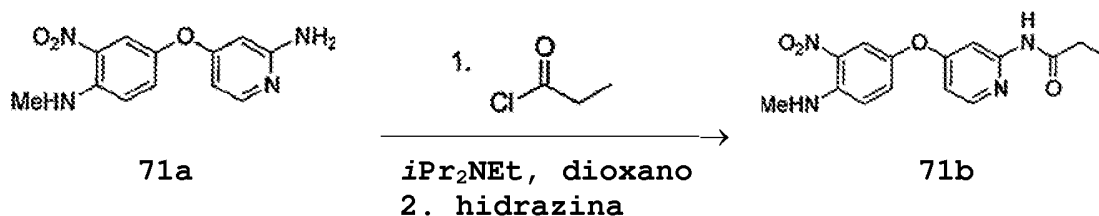
MS: $MH^+ = 561, 1$.

Exemplo 69

Síntese de N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}propanamida

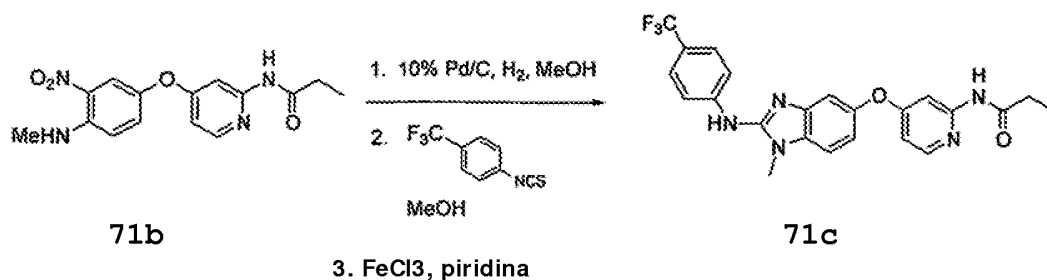


1. Síntese de N-[4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-il]-propionamida



A uma suspensão em agitação de 71a (1 eq) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,5 eq) em dioxano (4 ml) foi adicionado cloreto de propionilo (2 eq), mantendo-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas. Adicionou-se hidrazina (1 eq), agitando-se durante 2 horas. O produto em bruto foi concentrado e submetido a partição entre EtOAc e Na_2CO_3 aquoso saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4), concentradas, e o resíduo resultante foi adsorvido em SiO_2 . A purificação por cromatografia de flash (0,5:99,5, 0,75:99,25, 1:99, 2:98, metanol: CH_2Cl_2) forneceu 310 mg de um sólido laranja brilhante correspondendo a **71b**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (br s, 1 H), 8,13 (d, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 2,74, 2,75$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 9,61$ Hz, 1 H), 6,68 (dd, $J = 2,47, 2,47$ Hz, 1 H), 3,065 (d, $J = 3,85$ Hz, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 1,141 (m, 3 H).

2. Síntese de N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}propanamida

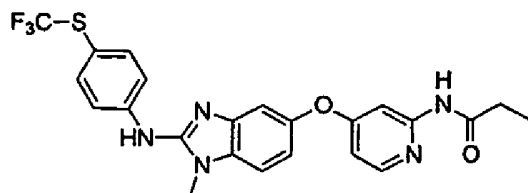


Uma suspensão de propionamida **71b** (1 eq) e Pd/C a 10% (10 mol%) em metanol (4 ml) foi carregada com H₂ e a mistura de reacção resultante foi mantida sob uma atmosfera de H₂ durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e os sólidos remanescentes foram exaustivamente lavados com EtOAc e metanol. As porções orgânicas combinadas foram evaporadas para fornecer 272 mg de um resíduo castanho correspondente à fenilenodiamina, a qual foi usada sem purificação adicional.

A diamina acima (1 eq) foi dissolvida em metanol (2 ml) e adicionou-se feniltioisocianato de 4-trifluorometilo (1 eq). A reacção foi mantida durante 16 h. Adicionou-se piridina (3 eq) à reacção, seguida de cloreto férrico (1,1 eq). A mistura de reacção escura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h, sendo então suspensa em solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e filtrada com Celite. Os sólidos remanescentes foram lavados com EtOAc e o filtrado combinado foi submetido a partição e separado. A porção aquosa foi extraída com EtOAc (3 x) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e evaporadas. A purificação por HPLC semi-preparativa forneceu **71c** sob a forma de sal de TFA. LC/MS: *m/z* 456,2 (MH⁺), *t_R* = 3,21 min.

Exemplo 70

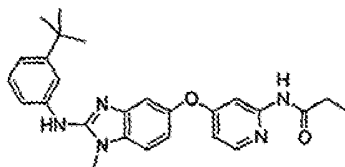
Síntese de N-(4-{[1-metil-2-({4-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)propanamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 69 usando isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo. LC/MS: *m/z* 488,2 (MH⁺), *t_R* = 3,72 min.

Exemplo 71

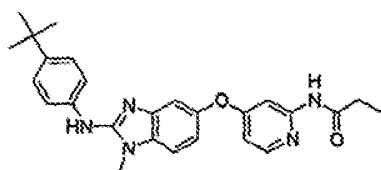
Síntese de N-[4-({2-[(3-*tert*-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]propanamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 69 usando isotiocianato de 3-*tert*-butilfenilo. LC/MS: m/z 444,3 (MH^+), t_R = 3,47 min.

Exemplo 72

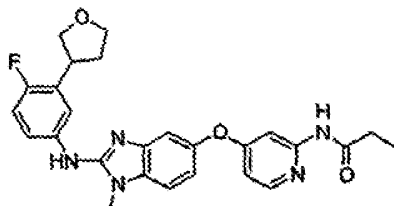
Síntese de N-[4-({2-[(4-*tert*-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]propanamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 69 usando isotiocianato de 4-*tert*-butilfenilo. LC/MS: m/z 444,3 (MH^+), t_R = 3,52 min.

Exemplo 73

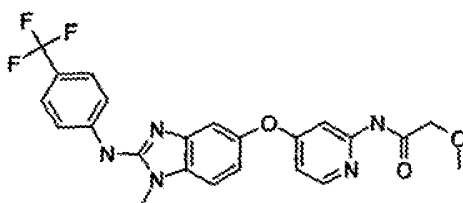
Síntese de N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]propanamida



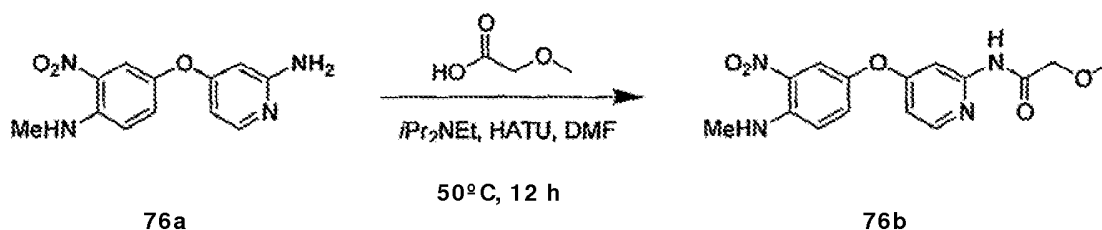
Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 69 usando 3-(2-fluoro-5-isotiocianato-fenil)-tetrahydrofurano. LC/MS: m/z 476,3 (MH^+), t_R = 2,73 min.

Exemplo 74

Síntese de 2-metoxi-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida



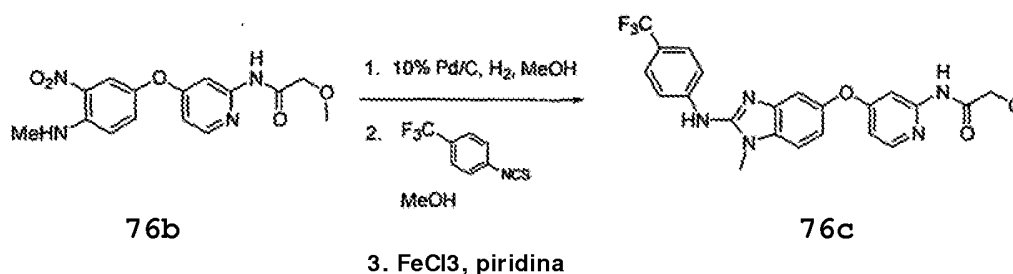
1. Síntese de 2-metoxi-N-[4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi) - piridin-2-il]-acetamida



A uma solução de iPr_2NEt (6 eq) e DMF seco (8 ml) foi adicionado ácido metoxiacético (2 eq). A mistura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 30 min, altura em que se adicionou HATU (2,2 eq), continuando-se a agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se o composto **76a** (1 eq), o balão foi selado e a solução resultante foi aquecida a 50°C durante 12 horas. O produto em bruto foi submetido a partição entre EtOAc e água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), concentradas, e o resíduo resultante foi adsorvido em SiO_2 . A purificação por cromatografia de flash (0,5:99,5, 0,75:99,25, 1:99, 2:98, metanol: CH_2Cl_2) forneceu 640 mg de um sólido laranja brilhante

correspondendo a **76b**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (br s, 1 H), 8,15 (d, $J = 5,76$ Hz, 1 H), 8,04 (br s, 1 H), 7,965 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H), 7,807 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 2,75, 2,75$ Hz, 1 H), 6,916 (d, $J = 9,34$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 2,47, 2,48$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,06 (d, $J = 5,22$ Hz, 3 H).

2. Síntese de 2-metoxi-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida



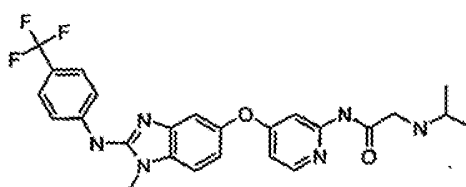
Uma suspensão de metoxiacetamida **76b** (1 eq) e Pd/C a 10% (10 mol%) em metanol (4 ml) foi carregada com H_2 e a mistura de reacção resultante foi mantida sob uma atmosfera de H_2 durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e os sólidos remanescentes foram exaustivamente lavados com EtOAc e metanol. As porções orgânicas combinadas foram evaporadas para fornecer 272 mg de um resíduo castanho correspondente à fenilenodiamina, a qual foi usada sem purificação adicional.

A diamina acima (1 eq) foi dissolvida em metanol (2 ml) e adicionou-se feniltioisocianato de 4-trifluorometilo (1 eq). A reacção foi mantida durante 16 h. Adicionou-se piridina (3 eq) à reacção, seguida de cloreto férrico (1,1 eq). A mistura de reacção escura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h, sendo então suspensa em solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e filtrada com Celite. Os sólidos remanescentes foram lavados com EtOAc e o filtrado combinado foi submetido a partição e separado. A porção aquosa foi extraída com EtOAc (3

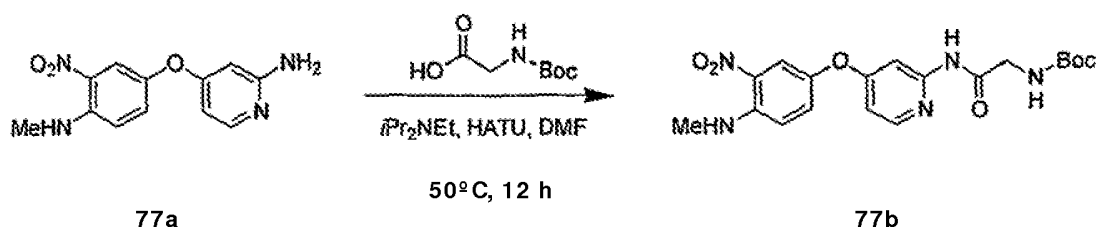
X) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4) e evaporadas. A purificação por HPLC semi-preparativa forneceu **76c** sob a forma de sal de TFA. LC/MS: m/z 474,2 (MH^+), $t_R = 2,24$ min.

Exemplo 75

Síntese de N-2--isopropil-N-1-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il} glicinamida



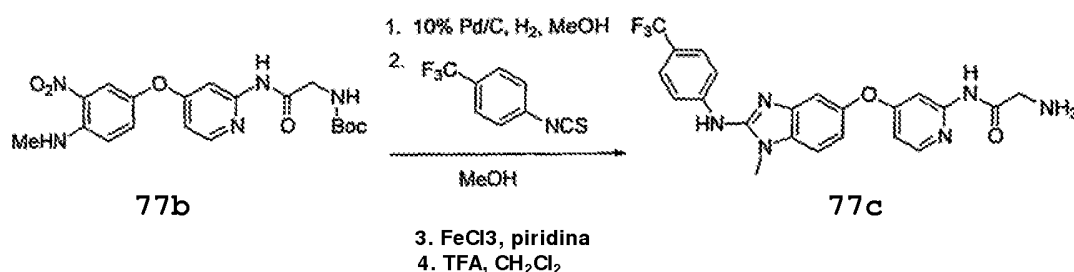
1. Síntese de tert-butil-éster do ácido {[4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-ilcarbamoil]-metil}-carbâmico



A uma solução de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,5 eq) e DMF seco (75 ml) foi adicionado ácido tert-butoxicarbonilamino-acético (1,5 eq). A mistura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 30 min, altura em que se adicionou HATU (2 eq), continuando-se a agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se o composto **77a** (1 eq), o balão foi selado e a solução resultante foi aquecida a 50°C durante 12 horas. O produto em bruto foi submetido a partição entre EtOAc e água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução

saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4), concentradas, e o resíduo resultante foi adsorvido em SiO_2 . A purificação por cromatografia de flash (0,5:99,5, 0,75:99,25, 1:99, 2:98, metanol: CH_2Cl_2) forneceu 4,11 g de um sólido laranja brilhante correspondendo a **77b**.

2. Síntese de 2-amino-N-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-iloxi]piridin-2-il} acetamida



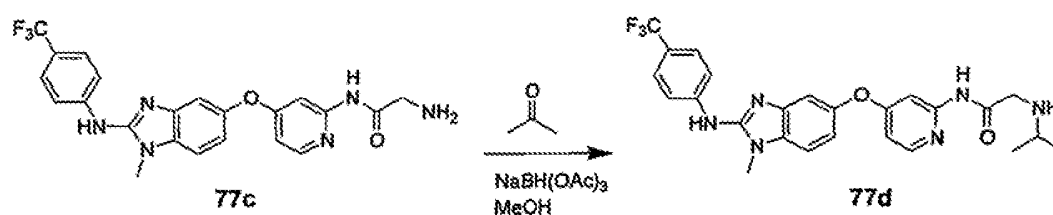
Uma suspensão de **77b** (1 eq) e Pd/C a 10% (10 mol%) em metanol (4 ml) foi carregada com H_2 e a mistura de reacção resultante foi mantida sob uma atmosfera de H_2 durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e os sólidos remanescentes foram exaustivamente lavados com EtOAc e metanol. As porções orgânicas combinadas foram evaporadas para fornecer 380 mg de um resíduo castanho correspondente à fenilenodiamina, a qual foi usada sem purificação adicional.

A diamina acima (1 eq) foi dissolvida em metanol (2 ml) e adicionou-se feniltioisocianato de 4-trifluorometilo (1 eq). A reacção foi mantida durante 16 h. Adicionou-se piridina (3 eq) à reacção, seguida de cloreto férrico (1,1 eq). A mistura de reacção escura resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h, sendo então suspensa em solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e filtrada com Celite. Os sólidos remanescentes foram lavados com EtOAc e o filtrado combinado foi submetido a partição e separado. A porção aquosa foi extraída com EtOAc (3

X) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4) e evaporadas.

A glicinamida acima (1 eq) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (1 ml) e adicionou-se ácido trifluoroacético (10 eq). A solução resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 16 h. O produto em bruto foi concentrado e seguidamente neutralizado com solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . A porção aquosa foi extraída com EtOAc (3 X) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4) e evaporadas para fornecer 20 mg de **77c** sob a forma de um semi-sólido acastanhado.

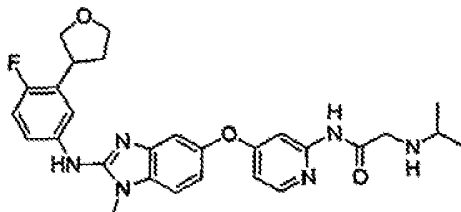
3. Síntese de N-2--isopropil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}glicinamida



Uma solução de **77c** (1 eq) e acetona (2 eq) em MeOH (100 μl) foi mantida à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionou-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq) e a suspensão resultante continuou em agitação durante 30 min. O produto em bruto foi concentrado e seguidamente submetido a partição entre EtOAc e água; as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4) e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC semi-preparativa para fornecer **77d** sob a forma de sal de TFA. LC/MS: m/z 499,1 (MH^+), t_R = 2,00 min.

Exemplo 76

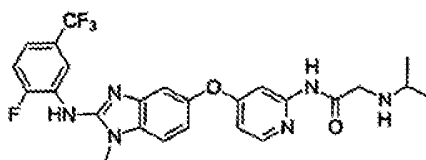
Síntese de N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--isopropilglicinamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 75 usando 3-(2-fluoro-5-isotiocianato-fenil)-tetrahidrofurano. LC/MS: m/z 519,2 (MH^+), t_R = 1,80 min.

Exemplo 77

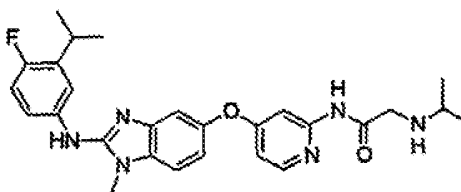
Síntese de N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2--isopropilglicinamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 75 usando isotiocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo. LC/MS: m/z 517,3 (MH^+), t_R = 2,02 min.

Exemplo 78

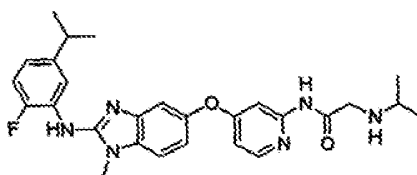
Síntese de N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--isopropilglicinamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 75 usando isotiocianato de 4-fluoro-3-isopropilfenilo. LC/MS: m/z 491,2 (MH^+), t_R = 2,05 min.

Exemplo 79

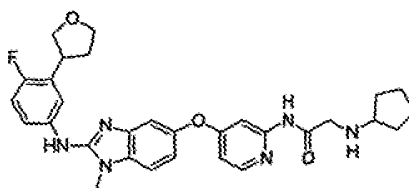
Síntese de N-1--[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--isopropilglicinamida



Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 75 usando isotiocianato de 2-fluoro-5-isopropilfenilo. LC/MS: m/z 491,2 (MH^+), t_R = 2,09 min.

Exemplo 80

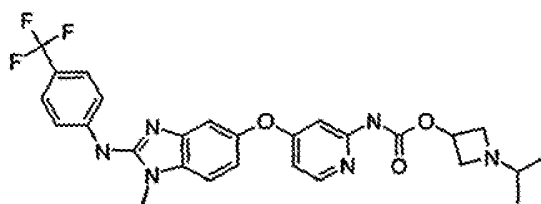
Síntese de N-2-ciclopentil-N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]glicinamida



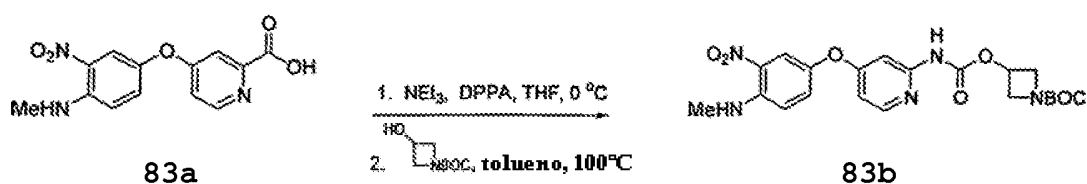
Sintetizada tal como acima descrito no Exemplo 75 usando ciclopropanona e 3-(2-fluoro-5-isotiocianato-fenil)-tetra-hidrofurano. LC/MS: m/z 545,1 (MH^+), t_R = 2,86 min.

Exemplo 81

Síntese de 4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-ilcarbamato de 1-isopropil-azetidin-3-ilo



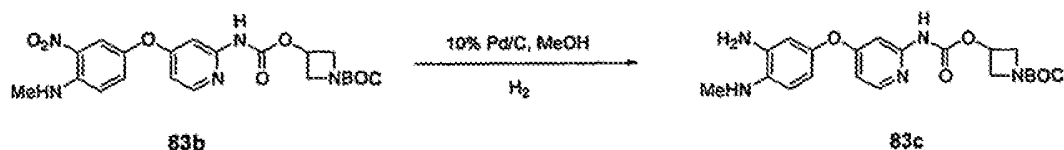
Passo 1: Síntese de tert-butiléster de ácido 3-[4-(4-metil-amino -3-nitro-fenoxi)-piridin-2-ilcarbamoiloxi]-azetidina-1-carboxílico



A uma suspensão de ácido **1** (1 eq) em THF seco (10 ml) a 0°C foi adicionado trietilamina (3,0 eq), e a reacção resultante foi mantida a 0°C durante 45 min para obtenção de uma solução homogénea. Foi adicionada difenilfosforil-azida (DPPA, 1,1 eq) e a reacção foi mantida durante 12 horas, deixando que o banho de arrefecimento se extinguísse. A reacção foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂. A porção orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado (3 X) e as fases aquosas combinadas foram extraídas com CH₂Cl₂. As porções orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O resíduo remanescente foi suspenso em tolueno. A esta suspensão foi adicionado *N*-BOC-azetidina-2-ol (1 eq) e a mistura de reacção foi aquecida a 100°C, mantendo-se a essa temperatura durante 1 h. A mistura de reacção foi então deixada arrefecer até à temperatura ambiente e foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com Na₂CO₃ saturado (3 X). As fases aquosas combinadas foram extraídas com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ e solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo em bruto foi adsorvido em SiO₂ e purificado por cromatografia de flash (9:1, 4:1, 2:1,

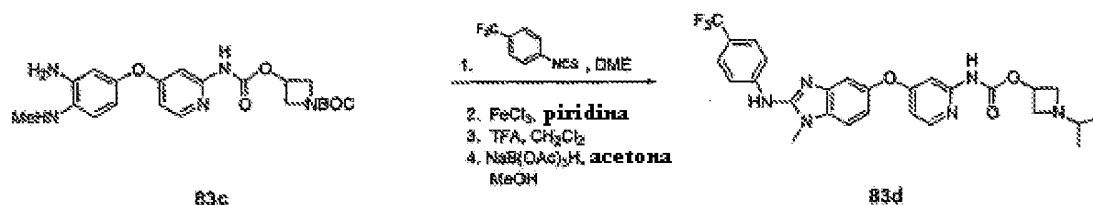
1:1, hexanos: EtOAc) para fornecer 625 mg (70%) de um sólido laranja claro correspondendo a **2**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (br, s, 1 H), 8,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,06 (br dd, $J = 5,0, 10,2$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J = 2,5, 6,0$ Hz, 1 H), 5,18 (dddd, $J = 4,4, 4,4, 6,9, 6,9$ Hz, 1 H), 4,25 (ddd, $J = 0,8, 6,9, 10,1$ Hz, 2 H), 3,94 (ddd, $J = 0,8, 4,4, 10,1$ Hz, 2 H), 3,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 3 H), 1,43 (br s, 9H).

Passo 2: Síntese de éster tert-butílico do ácido 3-[4-(3-amino-4-metilamino-fenoxi)-piridin-2-ilcarbamoiloxi]-azetidina-1-carboxílico



Uma suspensão de nitroanilina **83b** (1 eq) em MeOH seco (8 ml) foi aspergida com árgon durante 20 minutos. Adicionou-se Pd/C a 10% (0,1 eq) numa só porção e o vaso de reacção foi selado com uma torneira de três vias ajustada a um balão cheio de hidrogénio. A mistura de reacção foi purgada com hidrogénio e a reacção foi mantida à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reacção foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado para fornecer 474 mg (94%) de um resíduo castanho correspondendo a **83c**. O material foi subsequentemente usado sem ser purificado: LC/MS: m/z 430,3 (MH^+), $t_R = 2,07$ min.

Passo 3: 4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-ilcarbamato de 1-isopropil azetidina-3-ilo



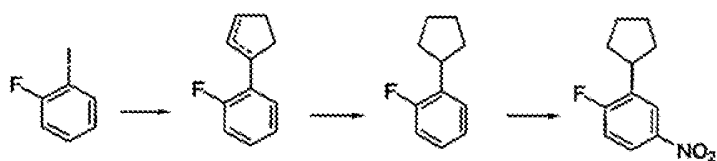
Adicionou-se feniltioisocianato de 4-trifluorometilo (1,3 eq) a uma solução de diamina **83c** (1 eq) em DME seco (10 ml) e a reacção foi mantida à temperatura ambiente durante 14 h. Adicionou-se piridina (3 eq) e a reacção foi arrefecida até 0°C. Adicionou-se então FeCl₃ (1,2 eq) numa só porção e a reacção resultante foi mantida a 0°C durante 5 min, e seguidamente à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura de reacção foi concentrada e submetida a partição entre EtOAc e Na₂CO₃ saturado. A mistura resultante foi filtrada através de Celite e os sólidos remanescentes foram lavados com EtOAc. As fases combinadas foram então submetidas a partição e separadas. A fase orgânica foi lavada com Na₂CO₃ saturado (3 X) e as porções aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo em bruto foi adsorvido em SiO₂ e purificado por cromatografia de flash (2:1 hexanos:acetona). O material resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (4 ml), tratado com TFA (1 ml) e a reacção resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reacção foi concentrada e submetida a partição entre CH₂Cl₂ e Na₂CO₃ saturado. A fase orgânica foi lavada com Na₂CO₃ saturado (3 X) e as porções aquosas combinadas foram extraídas com CH₂Cl₂ (3 X). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em MeOH (2 ml) e tratado com um excesso de acetona e NaB(OAc)₃H. A reacção foi mantida à temperatura ambiente durante 14 h e então concentrada. O resíduo foi seguidamente suspenso em EtOAc e lavado com solução aquosa de HCl 0,5 N (3 X). As fases aquosas acídicas

combinadas foram alcalinizadas (pH = 8) por adição de solução de NaOH 1 N. A fase aquosa turva resultante foi extraída com EtOAc (3 X) e as porções orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo resultante foi ainda purificado por HPLC preparativa e reconstituído sob a forma de sal de mono-mesilato, fornecendo 72 mg de **2** sob a forma de um sólido branco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 2,2, 8,7 Hz, 1 H), 6,65 (dd, *J* = 2,2, 5,9 Hz, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 4,50 (app dd, *J* = 6,8, 11,7 Hz, 2 H), 4,24 (app dd, *J* = 4,9, 11,7 Hz, 2 H), 3,49 (dddd, *J* = 6,6, 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H); LC/MS: *m/z* 541,1 (MH⁺), *t_R* = 2,03 min.

Exemplo 82

A síntese de diversos compostos intermediários para uso na formação do anel de benzimidazol é descrita neste exemplo.

Exemplo 82a. 4-fluoro-3-ciclopentil-1-nitrobenzeno



Num vaso de pressão de aço com uma barra de agitação, suspendeu-se acetato de sódio (4 eq), brometo de tetrabutylamônio (1 eq) e Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,03 eq) em DMA (dimetilacetamida, 0,2 M). Fez-se passar uma corrente de azoto durante 10 minutos, adicionando-se em seguida 2-fluoro-1-iodobenzeno (1 eq) e ciclopenteno (5 eq). O vaso foi selado e aquecido a 140°C, 14 h. O vaso foi então arrefecido até à

temperatura ambiente e o conteúdo foi diluído (acetato de etilo), lavado sucessivamente com água (2 X), NaHCO_3 aq. e NaCl , seguidamente seco com K_2CO_3 anidro, filtrado e reduzido a um óleo. A cromatografia (acetato de etilo a 3% em hexanos, em sílica-gel) forneceu um óleo verde-claro correspondendo a uma mistura de isómeros de olefina (83%).

A hidrogenação sobre paládio em carbono (0,5 g, 10% p/p) em metanol (60ml) a 80 psig e à temperatura ambiente converte ambos num único alcano volátil, 2'-fluorofenilciclopentano.

Uma solução de 2'-fluorofenilciclopentano em anidrido acético (0,2 M) foi arrefecida até -10°C . Adicionou-se ácido sulfúrico (para perfazer 1% v/v). Seguidamente, adicionou-se ácido nítrico (1,15 eq) gota a gota. Após concluída a adição, deixou-se que a mistura de reacção aquecesse até à temperatura ambiente. Após 30 min à temperatura ambiente, a cromatografia em camada fina (TLC) evidenciou uma reacção completa. A mistura foi transferida para gelo e extraída com acetato de etilo 2 x. Os extractos combinados foram lavados sucessivamente com água, NaHCO_3 aq. e NaCl , seguidamente secos com K_2CO_3 anidro, filtrados e reduzidos a um óleo. A cromatografia de flash (acetato de etilo a 3% em hexanos, em sílica-gel) forneceu 4-fluoro-3-ciclopentil-1-nitrobenzeno (48% rendimento).

Exemplo 82b. Síntese de 1-tert-butil-4-fluorobenzeno

Numa bomba de aço combinaram-se 4-tert-butilanilina (1 eq) e 70% fluoreto de hidrogénio-piridina (25 g/ g de anilina). Adicionou-se então nitrito de sódio (1,5 eq) em porções ao longo de 5 minutos. A solução resultante foi deixada em agitação durante 1 h à temperatura ambiente, e no final desse tempo a bomba foi selada e aquecida a 85°C durante 1 h. A reacção foi então interrompida com água/gelo e extraída com éter etílico. As porções orgânicas foram lavadas com solução

saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas para fornecer 1-tert-butil-4-fluorobenzeno.

RMN ^1H (DMSO, δ ppm): 1,22 (9H, s), 7,07 (2 H, t), 7,38 (2H, dd).

Exemplo 82c Síntese de 4-tert-butil-1-fluoro-2-nitrobenzeno

Dissolveu-se 1-tert-butil-4-fluorobenzeno (1 eq) em ácido sulfúrico concentrado (1,65 M), arrefecendo-se a solução até 0°C num banho de gelo/água. Adicionou-se então nitrato de potássio (1 eq) em pequenas porções de modo a que a temperatura da reacção nunca excedesse 7°C. Após a adição completa, a mistura foi deixada em agitação durante mais 30 minutos, sendo depois transferida para gelo/água e extraída com acetato de etilo. As porções orgânicas foram lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas. A mistura em bruto foi purificada por cromatografia de flash em sílica (85% Hex:15% EtOAc) para fornecer 4-tert-butil-1-fluoro-2-nitrobenzeno.

RMN ^1H (CDCl₃, δ ppm): 1,3 (9H, s), 7,2 (1H, dd), 7,62 (1H, ddd), 8,03 (1H, dd).

Exemplo 82d Síntese de 5-tert-butil-2-fluorobenzenamina

A 4-tert-butil-1-fluoro-2-nitrobenzeno em metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de paládio em carbono (10%). A mistura foi deixada a agitar durante 1 h à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer 5-tert-butil-2-fluorobenzenamina.

MS: MH^+ = 168.

Exemplo 82e Síntese de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanona

A um balão de 3 colos equipado com um termómetro interno foi adicionado ácido sulfúrico, arrefecendo-se o balão até -

10°C num banho de gelo/sal/água. Adicionou-se 2'-fluoroacetofenona (1 eq) em ácido sulfúrico gota a gota durante 10 minutos através de um funil de adição para produzir uma solução de 0,2 M. Adicionou-se então ácido nítrico (1,15 eq) em ácido sulfúrico, gota a gota, a uma taxa ajustada para que a temperatura não excedesse 5°C. Após a adição completa, a solução resultante foi deixada a agitar durante 30 minutos. A solução foi então transferida para gelo e extraída com acetato de etilo. As porções orgânicas foram lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc) em sílica para fornecer 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanona.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,7 (3H, s), 7,28 (1H, t), 8,4 (1H, m), 8,8 (1H, dd).

Exemplo 82f Síntese de 1-fluoro-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benzeno

Adicionou-se KHMDS (1 eq) em tolueno gota a gota durante 5 minutos a uma suspensão em agitação de brometo de trifenilfosfinametil (1,2 eq) em THF a -78°C em azoto. Após a adição completa, deixou-se que a solução aquecesse até à temperatura ambiente durante 5 minutos, sendo então arrefecida uma segunda vez a -78°C. Adicionou-se então 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanona (1 eq) em THF através de uma cânula à suspensão fria ao longo de 10 minutos. Deixou-se que a mistura resultante aquecesse até à temperatura ambiente, agitando-se então durante 1 h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, adicionou-se ciclohexano e a mistura foi brevemente aquecida até refluxo, arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto em bruto é purificado usando cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc)

em sílica para fornecer 1-fluoro-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benzeno.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,15 (3H, s), 5,25 (2H, d), 7,19 (1H, t), 8,1 (1H, m), 8,2 (1H, dd).

Exemplo 82g Síntese de 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metiloxirano

Dissolveu-se 1-fluoro-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il) benzeno (1 eq) em diclorometano, arrefecendo-se a solução até -10°C através de um banho de gelo/sal/água sob azoto. Adicionou-se então MCPBA (1,5 eq) em diclorometano gota a gota e a solução resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, permanecendo em agitação durante 48h. A reacção foi interrompida com sulfito de sódio a 10% e a solução foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. As porções orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc) para fornecer 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metiloxirano.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,7 (3H, s), 2,8 (1H, d), 3,05 (1H, d), 7,2 (1H, t), 8,2 (1H, m), 8,35 (1H, dd).

Exemplo 82h Síntese de 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)propanal

Dissolveu-se 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metiloxirano (1 eq) em etil-éter (1 ml) sob azoto. Adicionou-se BF_3 -éter-ato (0,87 eq) gota a gota à temperatura ambiente e após a adição completa a solução foi deixada a agitar durante 1 h. A reacção foi então interrompida com água e procedeu-se a uma extracção com etil-éter. As porções orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas. O produto em bruto foi purificado por

cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc) em sílica para fornecer 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)propanal.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,5 (3H, d), 3,9 (1H, c), 7,2 (1H, t), 8,15 (1H, dd), 8,21 (1H, m), 9,7 (1H, s).

Exemplo 82i Síntese de 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilpent-4-enal

A uma solução de acetato de paládio (0,1 eq), trifenilfosfina (0,2 eq), cloreto de lítio (1,0 eq) em THF adicionou-se sequencialmente 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)propanal (1,1 eq) em THF, álcool alílico (1,0 eq), trietilamina (1,2 eq) e trietilborano (2,4 eq) sob azoto à temperatura ambiente. Deixou-se a solução a agitar durante 2 h. A mistura foi diluída com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. As porções orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc) em sílica para fornecer 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilpent-4-enal.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,5 (3H, s), 2,6-2,85 (2H, m), 5,1 (2H, m), 5,5 (1H, m), 7,2 (1H, t), 8,2 (2H, m), 9,7 (1H, d).

Exemplo 82j Síntese de 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilbutano-1,4-diol

Dissolveu-se 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilpent-4-enal (1 eq) em diclorometano:metanol (3:1) e arrefeceu-se a solução até -78°C . Fez-se então borbulhar ozono através da solução até o aparecimento de uma cor azul. Fez-se então passar ar através da solução, seguindo-se a adição de borohidreto de sódio (5 eq). A solução resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, sendo então diluída com solução saturada de cloreto de sódio e extraída com diclorometano. As porções

orgânicas foram secas com sulfato de sódio e concentradas para fornecer 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilbutano-1,4-diol. O produto foi usado no passo seguinte sem caracterização adicional.

Exemplo 82k Síntese de 3-(2-fluoro-5-nitrofenil)-tetrahydro-3-metil furano

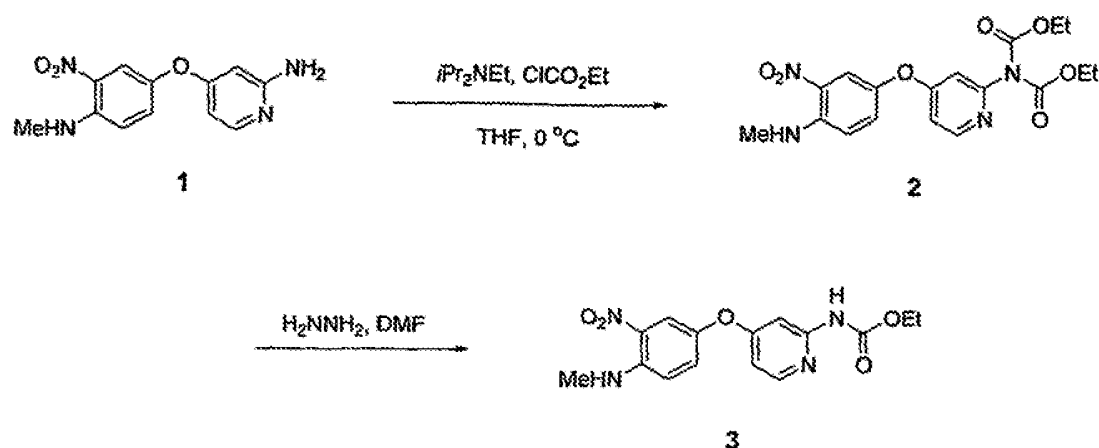
A uma solução de trifenilfosfina (2 eq) em diclorometano a 0°C sob azoto foi adicionado anidrido tríflico (1 eq) gota a gota. Após 15 minutos, adicionou-se 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilbutano-1,4-diol (1 eq) em diclorometano, seguindo-se carbonato de potássio (1 eq). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 5 h. Adicionou-se então água à mistura e fez-se uma extracção com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia de flash (85% Hex:15% EtOAc) em sílica para fornecer 3-(2-fluoro-5-nitrofenil)-tetrahydro-3-metilfurano.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,45 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 3,85 (1H, d), 3,9-4,05 (3H, m), 7,2 (1H, t), 8,15 (2H, m).

Exemplo 82l Síntese de 4-fluoro-3-(tetrahydro-3-metilfuran-3-il) benzenamina

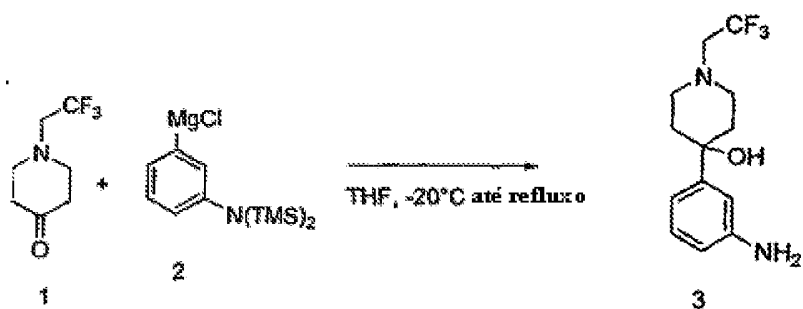
A 3-(2-fluoro-5-nitrofenil)-tetrahydro-3-metilfurano em metanol foi adicionada uma quantidade catalítica de paládio em carbono (10%). A mistura foi deixada a agitar durante 1 h à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer 4-fluoro-3-(tetrahydro-3-metilfuran-3-il)benzenamina.
MS: $\text{MH}^+ = 196$.

Exemplo 82m Preparação de éster etílico do ácido [4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)piridin-2-il]-carbâmico



Adicionou-se cloroformato de etilo (2 eq) a uma solução em agitação da anilina **1** (1 eq) e de $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (2 eq) em THF seco (14 ml) a 0°C . Deixou-se que a mistura de reacção atingisse a temperatura ambiente ao longo de 2 h. A mistura de reacção foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x) e as porções aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer um resíduo laranja correspondente a **2**. O resíduo foi dissolvido em DMF (20 ml), adicionou-se monohidrato de hidrazina (1 eq) e a reacção resultante foi mantida à temperatura ambiente durante 14 h. O volume da reacção foi reduzido e a solução remanescente foi submetida a partição entre EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer um sólido laranja correspondente a **3**, o qual foi subsequentemente utilizado sem purificação adicional. LC/MS: m/z 333,3 (MH^+), $t_R = 2,29$ min.

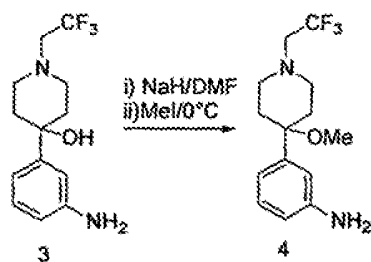
Exemplo 82n Síntese de 4-(3-aminofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ol (**3**)



O composto conhecido **1** (WO 9521452) (1 eq) numa solução 1 M em THF seco foi arrefecido até -20°C sob árgon. Adicionaram-se então gota a gota, através de uma seringa, 1,1 equivalentes do composto de Grignard **2** (Aldrich) numa solução 2 M em THF. A mistura de reacção foi agitada a -20°C durante 20 min, deixando-se então aquecer até à temperatura ambiente e sendo depois brevemente refluxada.

A solução foi então arrefecida num banho de gelo e foi cuidadosamente adicionado um excesso de HCl aquoso diluído. Foi adicionada uma solução aquosa de bicarbonato de sódio para ajustar o pH até > 7 e o produto foi extraído com acetato de etilo. A remoção do solvente orgânico em vácuo forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (acetato de etilo a 30% em hexano). O composto **3** foi então purificado por recristalização a partir de uma solução de hexano/acetato de etilo para fornecer um óleo límpido com um rendimento de 75%. LC/MS: m/z 275,3 (MH^+).

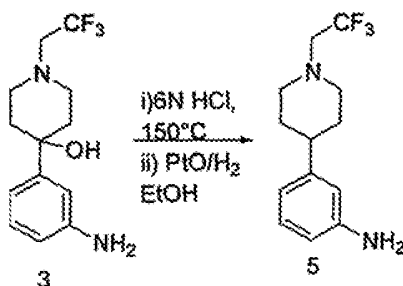
Exemplo 82o Síntese de 3-[4-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenilamina



Ao composto **3** (1 eq) em DMF seco (solução 1 M) adicionaram-se 1,1 eq de hidreto de sódio à temperatura

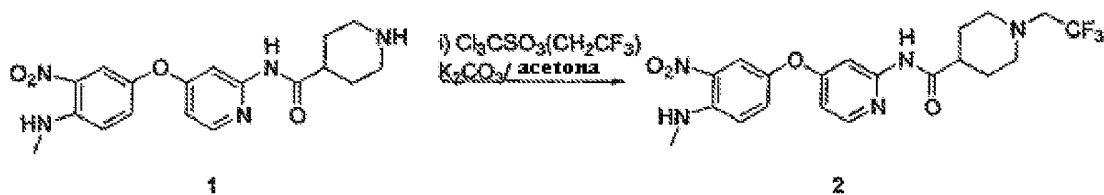
ambiente. Deixou-se a solução em reacção durante 30 min. A solução foi então arrefecida até 0°C e adicionou-se 1,1 eq de iodeto de metilo. A mistura de reacção foi então lentamente aquecida até à temperatura ambiente, altura em que se adicionou água. O produto foi extraído com acetato de etilo, lavado com água, seco com sulfato de magnésio e o solvente foi removido para fornecer o Composto 4 com um grau suficiente de pureza. LC/MS: m/z 289,3 (MH^+).

Exemplo 82p Síntese de 3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenilamina



O composto **3** foi aquecido a 150°C numa solução de HCl 6 N através de um reactor de microondas durante 5 min. A solução foi neutralizada e extraída com acetato de etilo. Após remoção do solvente, o composto intermediário foi dissolvido em etanol e reduzido com PtO numa atmosfera de hidrogénio gasoso. O catalisador foi removido por filtração através de celite e o etanol foi evaporado para fornecer o Composto **5**.

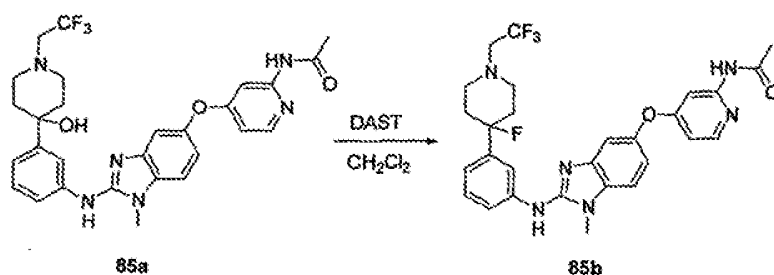
Exemplo 82q Síntese de [4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-il]-amida de ácido 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidina-4-carboxílico



A 1 eq do composto **1** em acetona (solução 1 M) e 4 eq de carbonato de potássio foi adicionado 1 eq de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluorometilo. A solução foi brevemente refluxada e arrefecida, o solvente foi removido e o resíduo foi submetido a partição entre água e acetato de etilo. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado para fornecer o composto **2**.

Exemplo 83

Síntese de N-(4-{[2-({3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]fenil}amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)acetamida



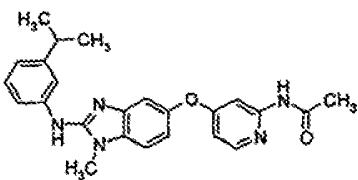
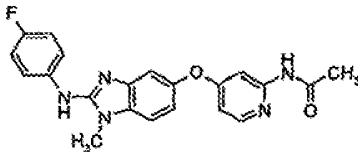
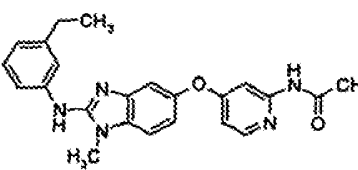
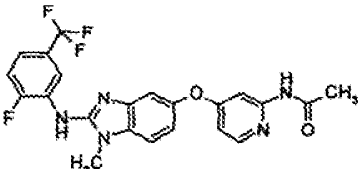
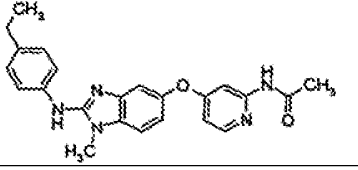
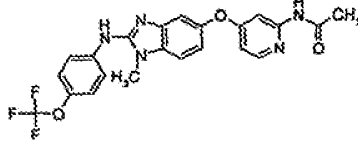
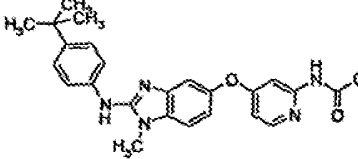
O composto **85a** (1 eq) foi dissolvido em diclorometano até uma solução 1 M sob árgon. Adicionou-se então 1 eq de DAST (Aldrich) e a solução foi deixada reagir durante 1h.

Adicionou-se água, as fases foram separadas e o solvente orgânico foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (MeOH a 5%/DCM) para fornecer o composto **85b** com rendimento quase quantitativo. LC/MS: m/z 557,5 (MH^+), t_R = 1,61 min.

Exemplos 84-515

Os compostos que se encontram na Tabela 1 que se segue (Exemplos 84-515) foram sintetizados de forma similar segundo os procedimentos descritos nos Exemplos 1-83.

TABELA 1

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
84		N-[4-((2-((3-isopropilfenil)-amino)- 1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	416, 5
85		N-[4-((2-((4-fluorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	392, 4
86		N-[4-((2-((3-etilfenil) amino)-1-metil -1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402, 5
87		N-{4-[(2-([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	460, 4
88		N-[4-((2-((4-etilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402, 5
89		N-{4-[(1-metil-2-([4-trifluorometoxi]fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	458, 4
90		N-[4-((2-((4-tert-butilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	430, 5

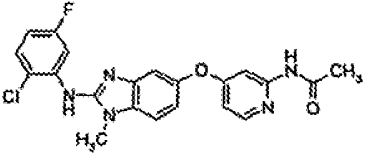
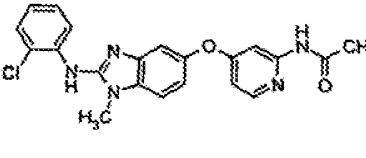
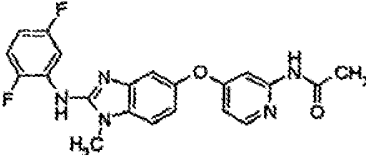
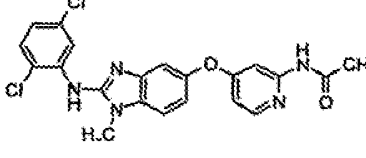
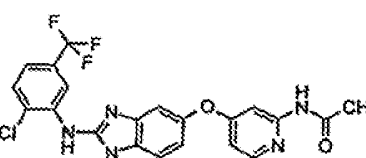
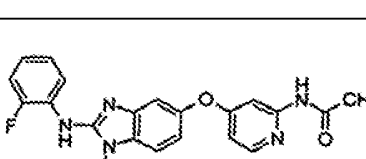
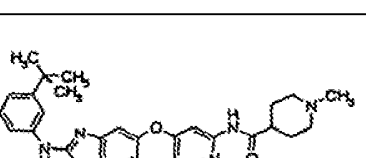
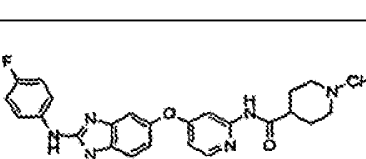
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
91		N-[4-((2-[(4-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	416,5
92		N-[4-((2-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	408,9
93		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	476,9
94		N-[4-((2-[(4-isopropil-3-metil-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	430,5
95		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	465
96		N-[4-((2-[(4-cloro-3-tien-2-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	491
97		N-[4-((2-[(4-bromo-3-metil-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	467,3

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
98		N-[4-((2-((4-bromofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	453,3
99		N-{4-[(1-metil-2-([4-trifluorometil]fenil) amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il}acetamida	442,4
100		N-[4-((2-((4-clorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	478
101		N-[4-((2-((4-clorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	492
102		N-[4-((2-((4-clorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]isonicotinamida	471,9
103		N-[4-((2-((5-cloro-2-fluorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	426,8
104		N-[4-((2-((5-fluoro-2-metil-fenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	406,4

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
105		N-[4-((2-[(2-cloro-5-fluoro-fenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]acetamida	426,8
106		N-[4-((2-[(2-clorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il] acetamida	408,9
107		N-[4-((2-[(2,5-difluorofenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]acetamida	410,4
108		N-[4-((2-[(2,5-diclorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]acetamida	443,3
109		N-{4-[(2-[[2-cloro-5-(trifluoro-metil) fenil] amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi]piridin-2-il}acetamida	476,9
110		N-[4-((2-[(2-fluorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il] acetamida	392,4
111		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]-1-metil-piperidina-4-carboxamida	513,7
112		N-[4-((2-[(4-fluorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-il]-1-metil piperidina-4-carboxamida	475,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
113		N-[4-((2-((3-isopropilfenil)-amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	499,6
114		N-[4-((2-((3-tert-butil-4-clorofenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	548,1
115		N-{4-[(1-metil-2-[[3-trifluoro-metil)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	442,4
116		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	499,6
117		N-{4-[(2-[[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida	543,5
118		N-[4-((2-((3-isopropilfenil)-amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	485,6
119		N-[4-((2-((3-tert-butil-4-clorofenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	534,1

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
120		N-[4-((2-((4-cloro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	520
121		N-{4-[(1-metil-2-([4-trifluoro-metil]fenil)amino)-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-piperidina-4-carboxamida	511,5
122		N-{4-[(2-([4-cloro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida	546
123		N-{4-[(2-([3-cloro-4-(trifluoro-metil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida	546
124		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-oxi)piridin-2-il]-1-isopropil-piperidina-4-carboxamida	541,7
125		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-etil-piperidina-4-carboxamida	527,7
126		1-etil-N-[4-((2-((3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	513,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
127		1-etil-N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	531,6
128		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-etilpiperidina-4-carboxamida	548,1
129		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-etilpiperidina-4-carboxamida	562,1
130		1-etil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-trifluorometil]fenil} amino)-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida	539,6
131		N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-etilpiperidina-4-carboxamida	574
132		1-isopropil-N-[4-((2-[(3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida	527,7
133		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	545,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
134		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-il)oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	562,1
135		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-il)oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	576,2
136		N-{4-[(2-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-etilpiperidina-4-carboxamida	574
137		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-piperidina-4-ilpropanamida	513,7
138		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-piperidin-4-ilpropanamida	527,7
139		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-piperidin-4-ilpropanamida	531,6
140		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-piperidin-4-ilpropanamida	548,1

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
141		N-[4-((2-((3-tert-butyl-4-clorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-piperidina-4-ilpropanamida	562,1
142		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-3-piperidin-4-ilpropanamida	574
143		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida	560
144		N-{4-[(2-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida	560
145		N-[4-((2-((4-etilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	485,6
146		N-{4-[(2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida	543,5
147		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida	541,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
148		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-metil-piperidin-4-il)propanamida	527,7
149		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-metil-piperidin-4-il)propanamida	545,7
150		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-metil-piperidin-4-il)-propanamida	562,1
151		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-metil-piperidin-4-il)-propanamida	576,2
152		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)-propanamida	588
153		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-metoxi-etil)piperidina-4-carboxamida	557,7
154		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-metoxi-etil)piperidina-4-carboxamida	543,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
155		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida	561,7
156		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida	578,1
157		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida	592,2
158		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)piperidina-4-carboxamida	604
159		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-hidroxietil)piperidina-4-carboxamida	578,1
160		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	543,7
161		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	529,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
162		N-[4-((2-((4-fluoro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	547,6
163		N-[4-((2-((4-cloro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	564,1
164		N-[4-((2-((3-tert-butil-4-clorofenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	578,1
165		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-hidroxi-etil)piperidina-4-carboxamida	543,7
166		N-[4-((2-((4-fluoro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-hidroxi-etil)piperidina-4-carboxamida	547,6
167		N-[4-((2-((3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)propanamida	555,7
168		N-[4-((2-((3-tert-butil-4-clorofenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propanamida	604,2

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
169		N-1--[4-({2-[(3-tert-butilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--metilglicinamida	459,6
170		N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--metilglicinamida	463,5
171		N-1--[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2--metilglicinamida	463,5
172		N-2--metil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}glicinamida	471,5
173		1-isopropil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida	553,6
174		N-[4-({2-[(2,5-difluorofenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	536,6
175		2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[3-trifluorofenil)-amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	568,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
176		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	603,1
177		N-[4-({2-[(2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	518,6
178		N-2--metil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}glicinamida	471,5
179		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]acetamida	602,6
180		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	589
181		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]acetamida	619,1
182		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]acetamida	605
183		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil) piperidina-4-carboxamida	604

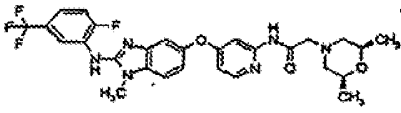
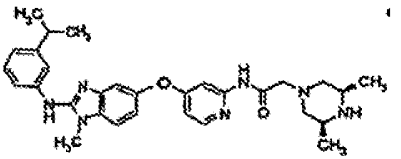
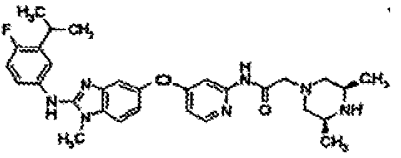
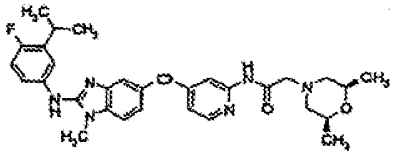
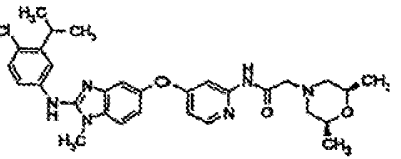
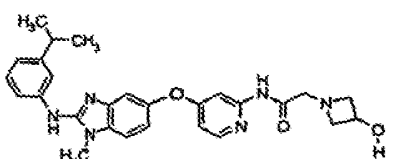
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
184		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	514,6
185		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	528,7
186		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	549,1
187		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	563,1
188		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	532,6
189		2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	540,6
190		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	485,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
191		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	503,6
192		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	534,1
193		N-{4-[(2-([2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-ilacetamida	529,5
194		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	520
195		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	499,6
196		2-[(2R,6S)]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	529,7
197		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-[(2R,6S)]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]acetamida	543,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
198	Quiral 	2-[(2R,6S)]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-[(2-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	573,6
199	Quiral 	2-[(3R,5S)]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[4-[(2-[(3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	528,7
200	Quiral 	2-[(3R,5S)]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[4-[(2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	546,7
201	Quiral 	2-[(2R,6S)]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-[(2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	547,6
202	Quiral 	N-[4-[(2-[(4-cloro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]acetamida	564,1
203		2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-N-[4-[(2-[(3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	487,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
204		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-acetamida	505,6
205		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-ilacetamida	500,6
206		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-ilacetamida	518,6
207		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-ilacetamida	535,1
208		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-ilacetamida	514,6
209		N-[4-((2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-ilacetamida	549,1
210		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida	499,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
211		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida	517,6
212		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida	534,1
213		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida	513,7
214		N-[4-((2-[(3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	542,7
215		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	560,7
216		N-[4-((2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida	577,1
217		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	556,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
218		N-[4-((2-((3-tert-butyl-4-clorofenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	591,2
219		N-{4-[(2-([2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida	586,6
220		N-{4-[(2-([3-cloro-4-(trifluoro-metil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	603,1
221		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-((2-((3-isopropilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	528,7
222		N-[4-((2-((4-cloro-3-isopropilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	563,1
223		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil) amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	542,7
224		N-{4-[(2-([3-cloro-4-(trifluoro-metil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	589

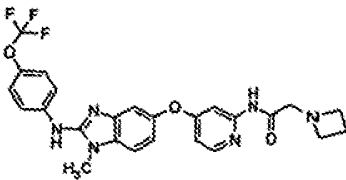
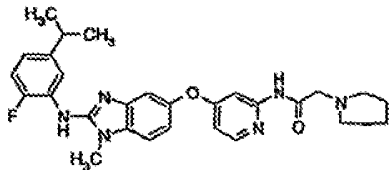
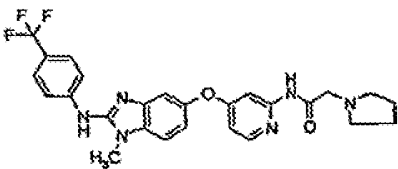
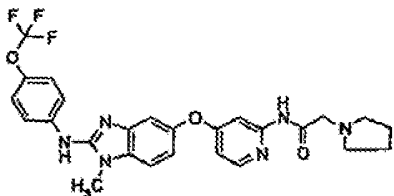
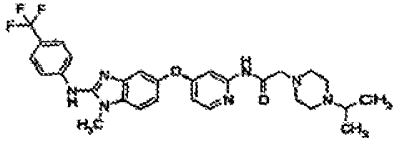
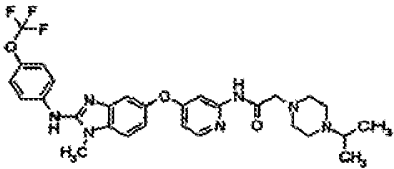
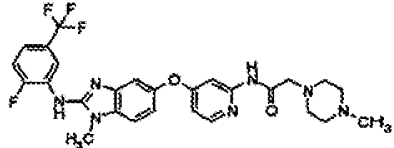
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
225		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	546,7
226		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	577,1
227		N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	501,6
228		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	519,6
229		N-[4-({2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	536
230		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	515,6
231		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	550,1

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
232		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-morfolin-4-ilacetamida	545,5
233		2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	555,6
234		2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	571,6
235		2-azetidin-1-il-N-(4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il)acetamida	489,6
236		2-azetidin-1-il-N-(4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il)acetamida	485,6
237		2-azetidin-1-il-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	515,5
238		2-azetidin-1-il-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]acetamida	489,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
239		2-azetidin-1-il-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	513,5
240		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	503,6
241		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-ilacetamida	511,5
242		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metoxi)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-ilacetamida	527,5
243		2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida	568,6
244		2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il} acetamida	584,6
245		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetamida	558,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
246		N-[4-((2-((2-fluoro-5-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-yl)oxi)piridin-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetamida	532,6
247		2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[4-(trifluorometil)-fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}acetamida	540,6
248		2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}acetamida	556,6
249		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[4-(trifluoro-metil)-fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il} acetamida	554,6
250		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il} acetamida	570,6
251		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il} acetamida	554,6
252		N-{4-[(2-[[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}-2-(1H-imidazol-1-il) acetamida	526,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
253		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-piperidin-1-ilacetamida	543,5
254		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida	572,6
255		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida	527,5
256		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida	543,9
257		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetamida	575
258		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-acetamida	589
259		2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	586,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
260		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-ilacetamida	546
261		N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(2-fluoro-piridin-4-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	503,9
262		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1,3-benzotiazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	433,5
263		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	581,7
264		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	434,5
265		N-{4-[(2-{[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	571,6
266		N-{4-[(2-{[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	571,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
267		4-((2-((4-fluoro-3-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il} carbamato de piperidin-4-ilo	547,6
268		N-[4-((2-((4-fluoro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-morfolin-4-ilacetamida	519,6
269	 Quiral	(2S)-N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il}] piperidina-2-carboxamida	499,6
270	 Quiral	(2S)-N-[4-((2-((2-fluoro-5-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il}] piperidina-2-carboxamida	503,6
271		N-[4-((2-((2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	538,6
272		N-[4-((2-((2,4-difluoro-5-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	521,6
273		N-[4-((2-((2-fluoro-5-piridin-3-ilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il}]ciclopropanocarboxamida	495,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
274		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	581,7
275		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	581,7
276		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-2-[2S]-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]acetamida	568,6
277		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	495,5
278		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-3-ilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-2-(4-metoxipiperidin-1-il) acetamida	582,6
279		2-[(2R,4R)]-2,4-dimetilazetidin-1-il]-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] acetamida	552,6
280		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-3-ilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]acetamida	469,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
281		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-fluorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	517,6
282		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-2-pirrolidin-1-ilacetamida	517,6
283	 Quiral	(2S)-N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]piperidina-2-carboxamida	503,6
284		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperidin-1-ilacetamida	517,6
285		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-piridin-4-ilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-2-(4-metoxipiperidin-1-il)- acetamida	582,6
286		2-(4-metoxipiperidin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluorometil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	555,6
287		2-(4-metoxipiperidin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	555,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
288		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)-acetamida	554,6
289		2-(3-metoxiazetidin-1-il)-N-{4-[(1-metil-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	527,5
290		N-[4-((2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)-acetamida	533,6
291		2-(3-metoxiazetidin-1-il)-N-4-[(1-metil-2-[[4-(trifluorometil)-fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	527,5
292		2-metoxi-N-(4-{[1-metil-2-({4-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	504,5
293		N-[4-((2-[(4-etilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida	432,5
294		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida	460,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
295		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-ethyl)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	490,4
296		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-metoxiacetamida	492,5
297		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahidrofuran-3-carboxamida	498,5
298		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropil)fenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-tetrahidrofuran-3-carboxamida	490,5
299		N-[4-((2-[(4-etilfenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-tetrahidrofuran-3-carboxamida	458,5
300		N-[4-((2-[(3-tert-butilfenil] amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-oxi]piridin-2-il] tetrahidrofuran-3-carboxamida	486,6
301		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahidrofuran-3-carboxamida	

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
302		N-[4-((2-((4-fluoro-3-tetrahydrofuran-3-yl)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]tetrahydrofuran-3-carboxamida	518,6
303		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahydrofuran-2-carboxamida	498,5
304		N-[4-((2-((4-fluoro-3-isopropilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-tetrahydrofuran-2-carboxamida	490,5
305		N-[4-((2-((4-etilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-tetrahydrofuran-2-carboxamida	458,5
306		N-[4-((2-((3-tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il] tetrahydrofuran-2-carboxamida	486,6
307		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahydrofuran-2-carboxamida	516,5
308		N-[4-((2-((4-fluoro-3-tetrahydrofuran-3-il)fenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]tetrahydrofuran-2-carboxamida	518,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
309		N-{4-[(1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil] amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}-tetrahidrofuran-2-carboxamida	498,5
310		N-(4-{[1-metil-2-({4-[(trifluorometil)tio]fenil} amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida	530,5
311		N-[4-({2-[(4-bromofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida	509,4
312		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}-tetrahidrofuran-2-carboxamida	514,5
313		N-2-,N-2--dimetil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)-fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}glicinamida	501,5
314		N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	477,6
315		N-2-,N-2--dimetil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluorometil)-fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}glicinamida	485,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
316		N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2-,N-2--dimetil glicinamida	503,5
317		N-1--[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	473,6
318		N-1--[4-({2-[(4-etilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	445,5
319		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-pirrolidina-3-carboxamida	497,5
320		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-pirrolidina-3-carboxamida	515,5
321		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-pirrolidina-3-carboxamida	489,6
322		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-pirrolidina-3-carboxamida	517,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
323		N-{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluoro-metil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-pirrolidina-3-carboxamida	497,5
324		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-piperidina-3-carboxamida	511,5
325		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-pirrolidina-3-carboxamida	489,6
326		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	512,5
327		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	504,6
328		N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	504,6
329		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	530,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
330		N-[4-((2-((3-tert-butylphenyl)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il] tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	500,6
331		N-{4-[(2-[[4-cloro-3-(3-furil)-fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	474,9
332		N-1--[4-((2-((4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il)fenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]glicinamida	477,5
333		N-1--[4-((2-((3-tert-butilfenil)-amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]glicinamida	445,5
334		N-1--[4-((2-((4-bromofenil)-amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il] glicinamida	468,3
335		N-1--{4-[(1-metil-2-[[3-(trifluorometil) fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}glicinamida	457,4
336		N-1--{4-[(1-metil-2-[[4-(trifluorometoxi) fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-glicinamida	473,4

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
337		N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil) fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-glicinamida	457,4
338		N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-glicinamida	475,4
339		N-1--[4-({2-[(4-etilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] glicinamida	417,5
340		N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]-glicinamida	449,5
341		N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil) fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-L-alaninamida	471,5
342		N-1--{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluorometil) fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-L-alaninamida	471,5
343		N-1--{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-L-alaninamida	489,4

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
344		N-1--[4-({2-[(4-bromofenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	496,4
345		N-1--[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	505,6
346		N-2-,N-2--dimetil-N-1--{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro-metil)-fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]glicinamida	485,5
347		N-[4-({2-[(3-(tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-L-prolinamida	485,6
348		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-L-prolinamida	517,6
349		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpirrolidina-3-carboxamida	531,6
350		2-(benziloxi)-N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	536,6

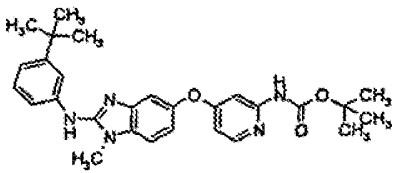
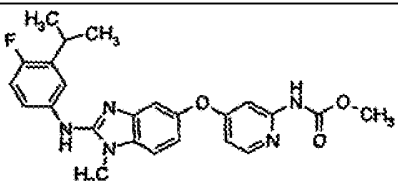
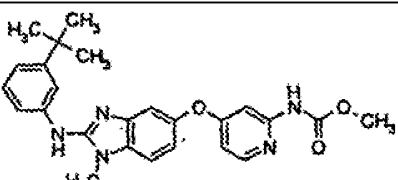
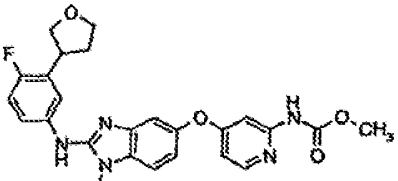
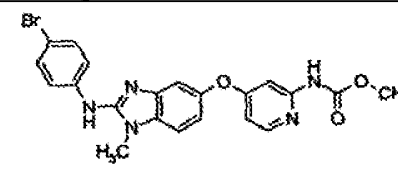
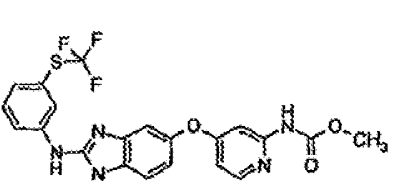
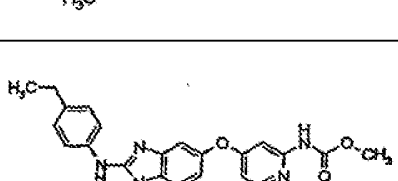
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
351		2-(benziloxi)-N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	568,6
352		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-hidroxiacetamida	446,5
353		2-hidroxi-N-{4-[(1-metil-2-{ [4-(trifluoro metil) fenil] amino }-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-acetamida	458,4
354		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-propanamida	504,6
355		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il fenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-propanamida	536,6
356		3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-N-{4-[(1-metil-2-{ [4-(trifluorometil) fenil] amino }-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-propanamida	516,5
357		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil) amino] -1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-propanamida	508,6

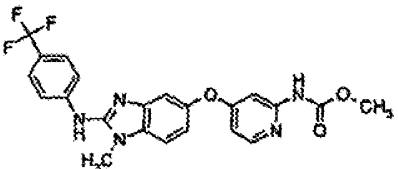
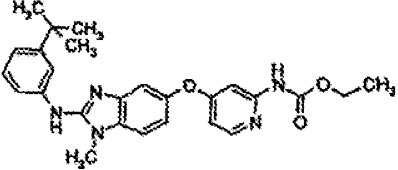
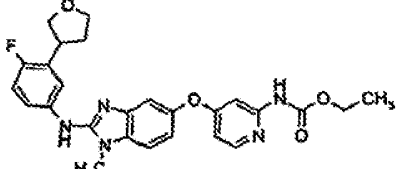
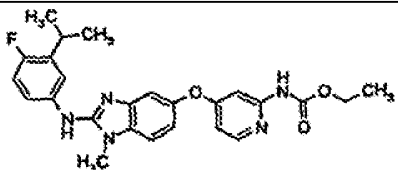
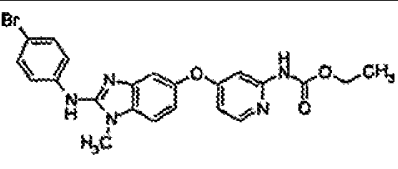
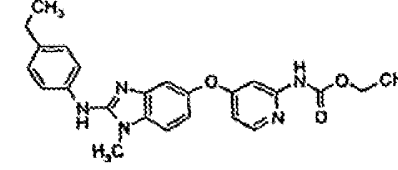
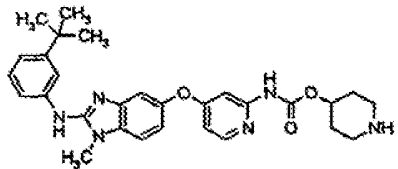
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
358		N-[4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-ciclopropanocarboxamida	460,5
359		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-ciclopropanocarboxamida	460,5
360		N-{4-[(1-metil-2-{[4-trifluoroetil]fenil}amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il}-ciclopropanocarboxamida	468,4
361		N-[4-((2-[(3-(tert-butilfenil)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi)piridin-2-il]ciclopropano-carboxamida	456,6
362		1-isopropil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro metil)fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il}piperidina-3-carboxamida	553,6
363		1-isopropil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro metil)fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il}pirrolidina-3-carboxamida	539,6
364		(3S)-N-{4-[(2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il}-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina-3-carboxamida	559,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
365		4-((2-[(3-tert-butilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo	488,6
366		4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	450,5
367		4-((2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	446,5
368		4-((2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il)fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	478,5
369		4-((2-[(4-bromofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	469,3
370		4-([1-metil-2-((3-((trifluorometil)tio)fenil)amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	490,5
371		4-((2-[(4-etilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilcarbamato de metilo	418,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
372		4-[(1-metil-2-{[4-(trifluoro- metil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5- il)oxi]piridin-2-il-carbamato de metilo	458,4
373		4-({2-[(3-tert-butilfenil)-amino]-1- metil-1H-benzimidazol-5- il}oxi)piridin-2-ilcarbamato de etilo	460,5
374		4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5- il}oxi)piridin-2-ilcarbamato de etilo	492,5
375		4-({2-[(4-fluoro-3- isopropilfenil)amino]-1-metil-1H- benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il- carbamato de etilo	464,5
376		4-({2-[(4-bromofenil)amino]-1-metil-1H- benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2- ilcarbamato de etilo	483,3
377		4-({2-[(4-etilfenil)amino]-1-metil-1H- benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2- ilcarbamato de etilo	432,5
378		4-({2-[(3-tert-butil-fenil)amino]-1- metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin- 2-il- carbamato de piperidin-4-ilo	515,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
379		4-((2-[(4-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il} oxi)piridin-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo	547,6
380		4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo	527,5
381		4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo	519,6
382		4-[(1-metil-2-{[3-(trifluorometil)fenil] amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo	527,5
383		4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo	545,5
384		4-((2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-ilcarbamato de 1-isopropilazetidin-3-ilo	533,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
385		N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(3-metil-tetrahidrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	493
386		N-[4-[(2-{(3-isopropil-4-metil-fenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-acetamida	430,5
387		N-[4-[(2-{(3-ciclopentil-4-fluorofenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-acetamida	460,5
388		N-{4-[(1-metil-2-{[3-(pentafluoro-etil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	492,4
389		N-{4-[(2-{[4-fluoro-3-(3-metil-tetrahidrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	476,5
390		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(pentafluoro-etil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	492,4
391		N-[4-[(2-{(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	517,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
392		1-metil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(pentafluoroetil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}piperidina-4-carboxamida	575,6
393		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-etilpiperidina-4-carboxamida	562,1
394		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-piperidina-4-carboxamida	503,6
395		N-{4-[(1-metil-2-{[4-(pentafluoro-etil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-piperidina-4-carboxamida	561,5
396		N-{4-[(2-{[4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-piperidina-4-carboxamida	529,5
397		N-{4-[(2-{[4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	460,4
398		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxamida	585,6
399		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-N-metilacetamida	448,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
400		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-piperidina-4-carboxamida	503,6
401		1-etil-N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-piperidina-4-carboxamida	531,6
Ex.	Estrutura	Nome	MH+
402		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	560,7
403		2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	546,7
404		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-acetamida	434,5
405		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-4-morfolin-4-ilbutanamida	547,6
406		N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida	517,6
407		2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-((2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-acetamida	547,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
408		N-{4-[(2-{[4-fluoro-3-(3-metil-tetrahydrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropil-piperidina-4-carboxamida	587,7
409		N-{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	589,6
410		N-[4-[(2-{(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	545,7
411		N-1--{4-[(2-{[4-fluoro-3-(3-metil-tetrahydrofuran-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	519,6
412		N-1--{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	521,5
413		N-1--[4-[(2-{(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-N-2-,N-2--dimetilglicinamida	477,6
414		N-{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	478,4
415		N-{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-etilpiperidina-4-carboxamida	575,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
416		N-1--{4-[(2-{[4-fluoro-3-(3-metil-tetrahidro furan-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-glicinamida	491,5
417		N-1--{4-[(2-{[2,4-difluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}glicinamida	493,4
418		N-1--[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-glicinamida	449,5
419		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	574,7
420		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-acetamida	448,5
421		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-acetamida	448,5
422		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	574,7
423		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	559,7

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
424		N-[4-((2-((5-tert-butyl-2-fluorophenyl)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	559,7
425		N-{4-[(2-{[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	586,6
426		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-acetamida	572,6
427		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]acetamida	588,6
428		N-{4-[(2-{[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-2-[4-(isopropilpiperazin-1-il)-acetamida	586,6
429		N-{4-[(2-{[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	571,6
430		N-{4-[(2-{[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxil]piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	571,6
431		N-[4-((2-((5-tert-butyl-2-fluorophenyl)amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]-1-(2-hidroxietil)piperidina-4-carboxamida	561,7

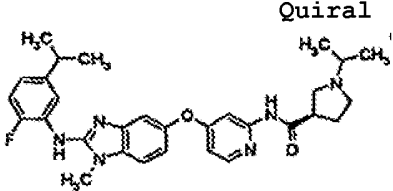
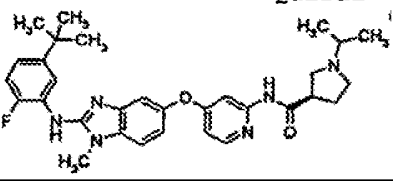
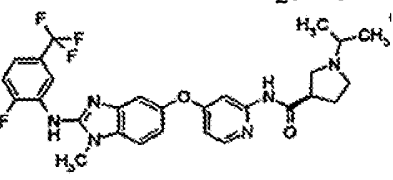
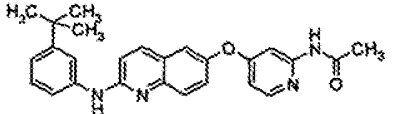
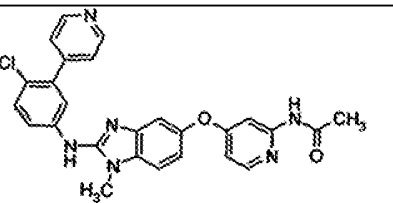
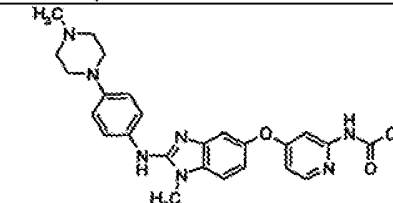
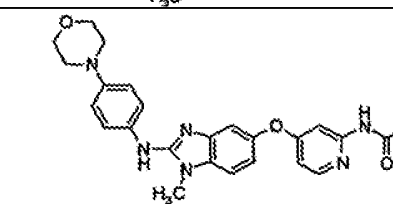
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
432		N-{4-[(2-{[2-chloro-4-(trifluoromethyl)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-2-(4-etilpiperazin-1-il) acetamida	589
433		N-{4-[(2-{[2-chloro-4-(trifluoromethyl)fenil] amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi] piridin-2-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	588
434		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	577,1
435		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il] acetamida	576,7
436		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il] acetamida	590,7
437		N-(4-{[2-({3-[4-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-fenil}amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)-acetamida	555,5
438		N-(4-{[2-({3-[4-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-fenil}amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)-acetamida	569,5
439		N-(4-{[1-metil-2-({3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-fenil}amino)-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il) acetamida	539,6

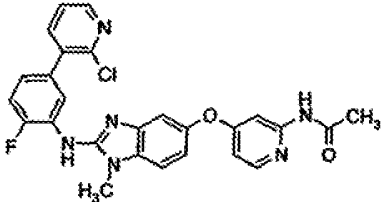
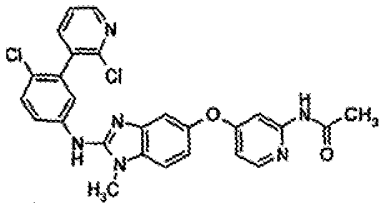
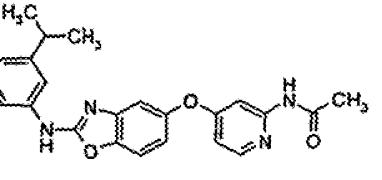
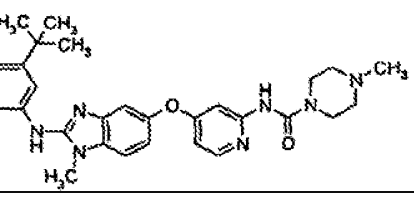
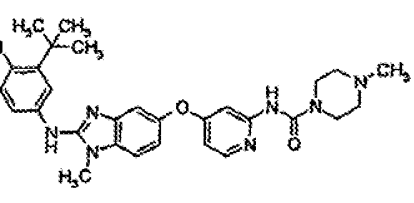
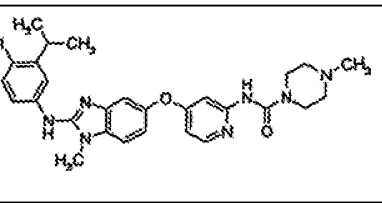
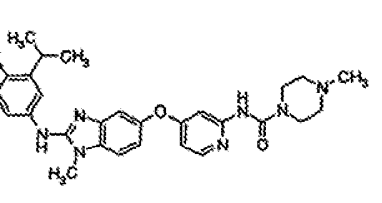
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
440		N-{4-[(1-metil-2-{[3-(1-metil-piperidin-4-il)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	471,6
441		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxamida	581,7
442		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]acetamida	476,3
443		N-{4-[(1-metil-2-{[3-(trifluoro-metoxi)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-acetamida	458,3
444		N-[4-({1-metil-2-[(3-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-acetamida	458,3
445		(3R)-1-isopropil-N-{4-[(1-metil-2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}pirrolidina-3-carboxamida	359,6
446		(3R)-N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil]amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-isopropilpirrolidina-3-carboxamida	531,2

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
447	 Quiral	(3R)-N-[4-({2-[(2-fluoro-5-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpirrolidina-3-carboxamida	531,2
448	 Quiral	(3R)-N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-1-isopropilpirrolidina-3-carboxamida	545,2
449	 Quiral	(3R)-N-{4-[2-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}-1-isopropilpirrolidina-3-carboxamida	557,1
450		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)amino]quinolin-6-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	427,5
451		N-[4-({2-[(4-cloro-3-piridin-4-ilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	485,9
452		N-{4-[1-metil-2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi]piridin-2-il}acetamida	472,6
453		N-[4-({1-metil-2-[4-morfolin-4-ilfenil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	459,5

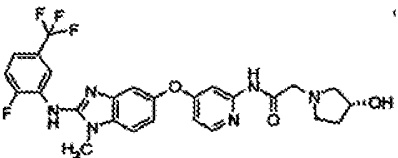
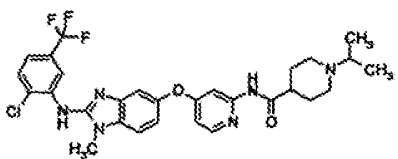
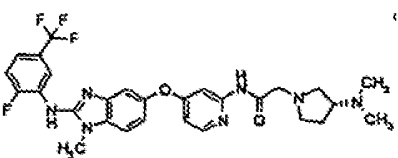
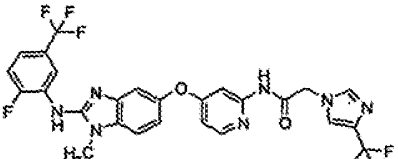
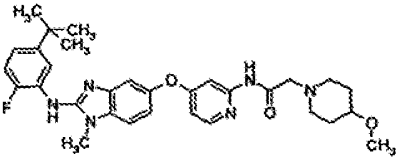
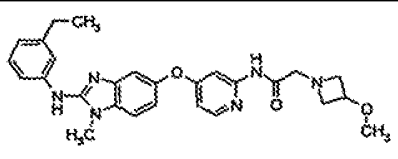
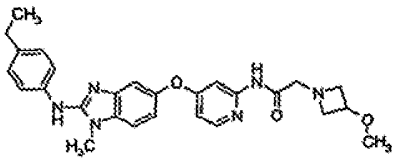
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
454		N-{4-[(2-{[5-(2-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	503,9
455		N-{4-[(2-{[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-3-il)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	520,4
456		N-[4-({2-[(3-isopropilfenil)-amino]-1,3-benzoxazol-5-il)oxi}piridin-2-il]acetamida	403,5
457		N-[4-({2-[(3-tert-butilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-4-metilpiperazina-1-carboxamida	514,6
458		N-[4-({2-[(3-tert-butil-4-clorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-4-metilpiperazina-1-carboxamida	549,1
459		N-[4-({2-[(4-cloro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-4-metilpiperazina-1-carboxamida	535,1
460		N-[4-({2-[(4-fluoro-3-isopropilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi}piridin-2-il]-4-metilpiperazina-1-carboxamida	518,6

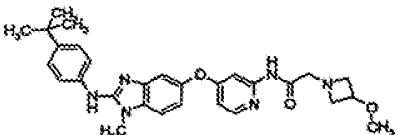
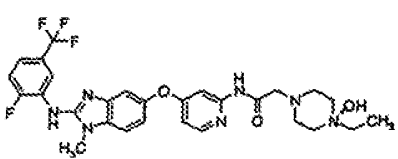
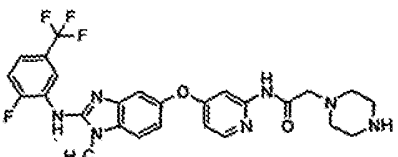
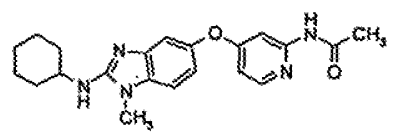
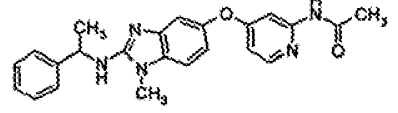
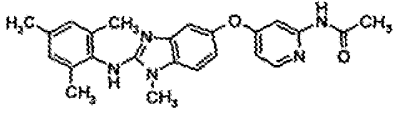
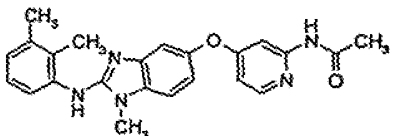
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
461		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-4-metilpiperazina-1-carboxamida	544,5
462		N-[4-[(2-{[3-tert-butilfenil]-amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxamida	485,6
463		N-[4-[(2-{[4-etilfenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-isopropil-piperidina-4-carboxamida	513,7
464		N-[4-[(2-{[4-fluorofenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-1-isopropil-piperidina-4-carboxamida	503,6
465		N-[4-[(2-{[2,4-difluoro-5-isopropilfenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)acetamida	578,7
466		N-[4-[(2-{[3-tert-butilisoxazol-5-il]-amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]acetamida	421,5
467		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-(1H-pirrol-1-il)-acetamida	525,5
468		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-piperidina-4-carboxamida	590,0

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
469		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]acetamida	545,5
470		N-{4-[(2-{[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-1-isopropil-piperidina-4-carboxamida	588,0
471		2-[(3R)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}acetamida	572,6
472		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il}-2-[4-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-1-il]-acetamida	594,5
473		N-[4-({2-[(5-tert-butil-2-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-acetamida	561,7
474		N-[4-({2-[(3-etilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida	487,6
475		N-[4-({2-[(4-etilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]piridin-2-il]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida	487,6

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
476		N-[4-({2-[(4-tert-butylphenyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)-acetamida	515,6
477		1-etil-4-[2-({4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]amino)-2-oxoetil]-1-hidroxipiperazín-1-io	589,6
478		N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]-2-piperazin-1-il}-acetamida	544,5
479		N-4-{{2-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi}piridin-2-il}acetamida	380,5
480		N-[4-({1-metil-2-[(1-fenil-etil)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402,5
481		N-4-{{2-(mesitilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi}piridin-2-il}acetamida	416,5
482		N-[4-({2-[(2,3-dimetilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
483		N-[4-((2-[(2-furilmetil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	378,4
484		N-[4-((2-[(3,4-dimetoxifenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	434,5
485		N-(4-([2-(1,1'-bifenil-2-il-amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi)piridin-2-il)acetamida	450,5
486		N-{4-[(2-([2-(4-clorofenil)-etil]amino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi]piridin-2-il}acetamida	436,9
487		N-(4-([2-(isobutilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi)piridin-2-il)acetamida	354,4
488		N-(4-([2-(isopropilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi)piridin-2-il)acetamida	340,4
489		N-[4-((2-[(2-etil-6-metil-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	416,5
490		N-[4-((1-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1H-benzimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il]acetamida	464,5

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
491		N-[4-({2-[(3,5-dimetilfenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] acetamida	402,5
492		N-[4-({1-metil-2-[(4-metil-benzil)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402,5
493		N-[4-({2-[(2-metoxi-5-metil-fenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	418,5
494		N-[4-({1-metil-2-[(4-fenoxi-piridin-3-il)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	467,5
495		N-[4-({1-metil-2-[(5-morfolin-4-il)piridin-3-il]amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	460,5
496		N-[4-({1-metil-2-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	455,5
497		N-[4-({2-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	393,4
498		N-[4-[(1-metil-2-{[2-(4-metil-fenil)etil]amino}-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	416,5

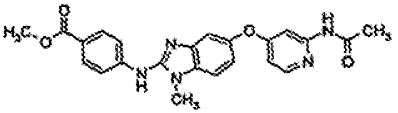
(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
499		N-[4-({1-metil-2-[(2-morfolin-4-iletil) amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	411,5
500		N-[4-({1-metil-2-[(2-piperidin-1-iletil) amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	409,5
501		N-[4-({2-[(ciclohexilmetil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] acetamida	394,5
502		N-(4-{[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)acetamida	414,5
503		N-[4-({1-metil-2-[(tetrahidrofuran-2-il metil) amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi) piridin-2-il]acetamida	382,4
504		N-[4-({2-[(2,5-dimetilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] acetamida	402,5
505		N-[4-({1-metil-2-[(2,4,5-trimetilfenil) amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	416,5
506		N-(4-{[2-(ciclopentilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi}piridin-2-il)acetamida	366,4

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
507		N-[4-({2-[(4-ciclohexilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	456,6
508		N-[4-({1-metil-2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	466,5
509		N-[4-({2-[(2-etoxifenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	418,5
510		N-[4-({1-metil-2-[(2-fenil-etil)amino]-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	402,5
511		N-(4-{[1-metil-2-(piridin-3-il-amino)-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il]acetamida	375,4
512		N-[4-({2-[(2-isopropilfenil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}oxi)piridin-2-il] acetamida	416,5
513		2-[(5-{[2-(acetilamino)]piridin-4-il}oxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]amino]butanoato de metilo	398,4
514		N-(5-{[2-(acetilamino)]piridin-4-il}oxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]benzamida	402,4

(Continuação)

Ex.	Estrutura	Nome	MH+
515		4-[(5-{[2-(acetilamino)]piridin-4-il}oxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]amino]benzoato de metilo	432,4

Exemplo 516

Ensaio de Filtração de Raf/Mek

Tampões

Tampão de ensaio: Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 1 mM

Tampão de lavagem: Hepes 25 mM, pH 7,4, pirofosfato de sódio 50 mM, NaCl 500 mM

Reagente de paragem: EDTA 30 mM

Materiais

Raf, activa:	Upstate Biotech #14-352
Mek, inactiva:	Upstate Biotech #14-205
³³ P-ATP:	NEN Perkin Elmer #NEG 602 h
Placas de ensaio de 96 poços:	Placas de polipropileno de fundo em U, Falcon, #35-1190
Dispositivo de filtração:	Millipore #MAVM 096 OR
Placas de filtração de 96 poços:	Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB
Fluido de cintilação:	Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439

Condições de ensaio

Raf aproximadamente 120 pM

Mek aproximadamente 60 nM

³³P-ATP 100 nM

Tempo de reacção 45-60 minutos à temperatura ambiente

Protocolo de ensaio

Combinaram-se Raf e Mek a 2X as concentrações finais em tampão de ensaio (Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, EDTA 0,1 mM e DTT 1 mM) e dispensou-se a mistura, 15 µl por poço, para placas de ensaio de polipropileno (placas de polipropileno de fundo em U da Falcon, #35-1190). Os valores de fundo são determinados em placas contendo Mek e DMSO sem Raf.

Aos poços contendo Raf/Mek adicionou-se 3 µl de 10X de um composto de teste inibidor da quinase Raf diluído em DMSO a 100%. A reacção de actividade da quinase Raf foi iniciada pela adição de 12 µl por poço de ³³P-ATP 2,5X diluído em tampão de ensaio. Após 45-60 minutos, as reacções foram interrompidas pela adição de 70 µl de reagente de paragem (EDTA 30 mM). As placas de filtração foram pré-molhadas durante 5 min com etanol a 70%, tendo então sido lavadas por filtração com tampão de lavagem. As amostras (90 µl) dos poços de reacção foram então transferidas para as placas de filtração. As placas de filtração foram lavadas 6X com tampão de lavagem usando o dispositivo de filtração da Millipore. As placas foram secas e adicionou-se a cada poço 100 µl de fluido de cintilação (Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439). A contagem de CPM foi então determinada usando um leitor Wallac Microbeta 1450.

Exemplo 517

ENSAIO 2: Rastreo da Raf biotinilada

Rastreo *in vitro* da Raf

A actividade de diversas isoformas das serina/treonina quinases Raf (p.ex., c-Raf, B-Raf e B-Raf mutante (V599E); ver, por exemplo, "Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF", Cell 116: 855-867 (19 de Março de 2004); e "Dynamic Changes in C-Raf Phosphorylation and 14-3-3 Protein Binding in Response to Growth Factor Stimulation - Differential Roles Of 14-3-3 Protein Binding Sites", Journal of Biological Chemistry 279(14): 14074-14086 (2 de Abril de 2004)) pode ser medida fornecendo ATP e substrato de MEK e analisando a transferência do grupo fosfato para o resíduo de MEK. As isoformas recombinantes de Raf foram obtidas por purificação a partir de células sf9 de insecto infectadas com um vector de expressão de Raf humana de baculovírus recombinante. A quinase MEK inactiva recombinante foi expressa em *E. coli* e marcada com biotina após a purificação. Para cada ensaio, os compostos de teste foram diluídos em série em DMSO e então misturados com Raf (0,50 nM) e com a quinase Mek inactiva-biotina (50 nM) em tampão de reacção com ATP (1 μ M). As reacções foram subsequentemente incubadas durante 2 horas à temperatura ambiente e interrompidas pela adição de EDTA 0,5 M. A mistura de reacção interrompida foi transferida para uma placa revestida com neutravidina (Pierce) e foi incubada durante 1 hora. O produto fosforilado foi medido através do sistema de fluorescência resolvida em função do tempo DELFIA (Wallac), usando um anti-p-MEK de coelho (Cell Signaling) como anticorpo primário e anticorpo anti-coelho marcado com európio como

anticorpo secundário. A fluorescência resolvida em função do tempo foi medida usando um fluorómetro de DELFIA modelo 1232 da Wallac. A concentração de cada composto que resulta em 50% de inibição (CI_{50}) foi calculada por regressão não linear usando o software de análise de dados XL Fit.

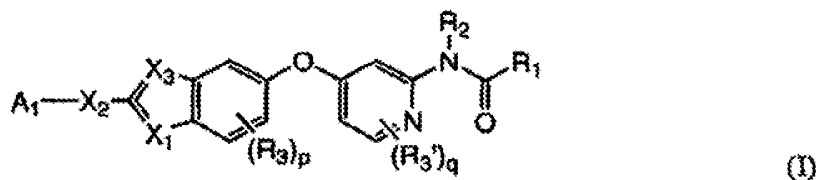
Usando os procedimentos do Exemplo 517, os compostos dos Exemplos 1-466, 468-476 e 478 evidenciaram-se como possuindo actividade de inibição da quinase Raf com uma CI_{50} inferior a 10 μM .

Se bem que as formas de realização preferidas para a invenção tenham sido descritas e ilustradas, deve ter-se em conta que podem ser introduzidas diversas modificações sem que se abandone o âmbito da invenção.

Lisboa, 25 de Setembro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula (I):



caracterizado por X_1 e X_3 serem seleccionados de modo independente a partir de N, $-NR_4-$, $-O-$ ou $-S-$, correspondendo R_4 a hidrogénio ou a um alquilo inferior, sendo que pelo menos um entre X_1 e X_3 terá de corresponder a N ou a $-NR_4-$;

X_2 é $-NH-$ ou $-(CH_2)_m-$, em que m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

A_1 é um grupo substituído ou não substituído de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo policíclico, arilalquilo policíclico, heteroarilo, biarilo, heteroarilarilo ou heteroarilheteroarilo;

R_1 é hidrogénio ou um grupo substituído ou não substituído de alquilo inferior, alcoxialquilo, alquiloxi inferior, amino, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquiloxialquilheterocicloalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilalquilo inferior, alquilo inferior-heterocicloalquilo, arilalquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, alquiloxialquilheterociclo-alquilo inferior, ou heteroarilalquilo inferior;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior;

Cada R_3 e R_3' é seleccionado de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, hidroxí, ciano, alquilo inferior ou alcoxi inferior; e p e q são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3; ou

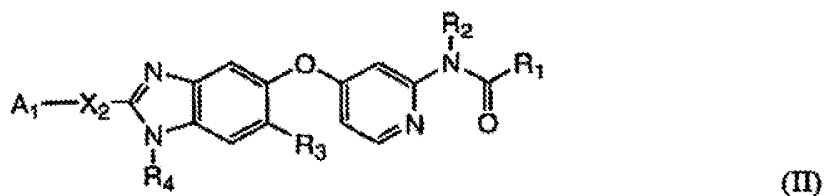
um sal ou éster farmacêuticamente aceitável; e

em que,

alquilo inferior inclui os grupos alquilo substituídos ou não substituídos de cadeia simples ou ramificada possuindo entre 1-6 átomos de carbono; e

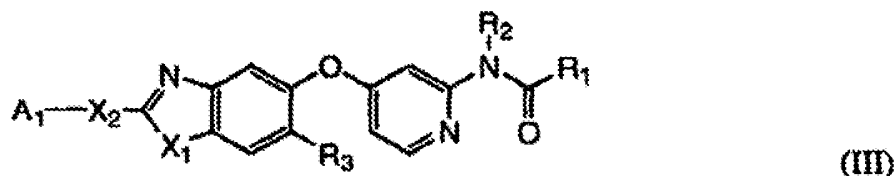
alcoxi inferior refere-se a RO- em que R é um alquilo inferior.

2. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, com a fórmula (II):



caracterizado por R_3 ser hidrogénio, halogénio, alquilo inferior ou alcoxi inferior; e R_4 ser hidrogénio ou alquilo inferior, ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

3. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.1, com a fórmula (III):

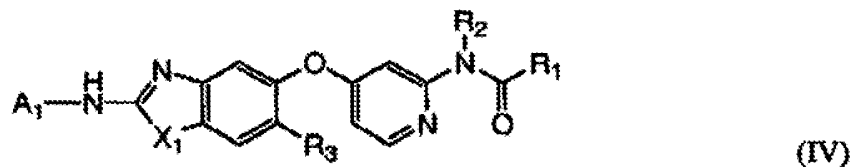


caracterizado por X_1 ser $-NR_4-$, $-O-$ ou $-S-$, e R_4 é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_3 é hidrogénio, halogénio, alquilo inferior ou alcoxi inferior; ou

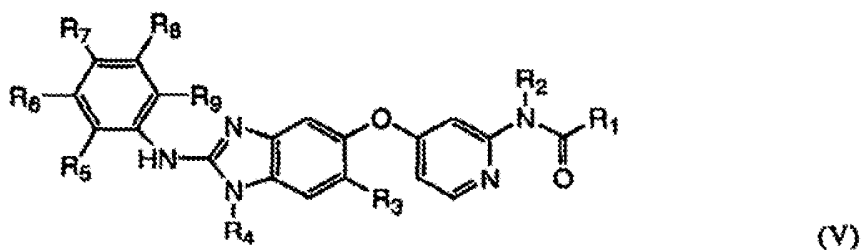
Um sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

4. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.3, caracterizado por ter a fórmula (IV):



um sal ou éster farmacologicamente aceitável.

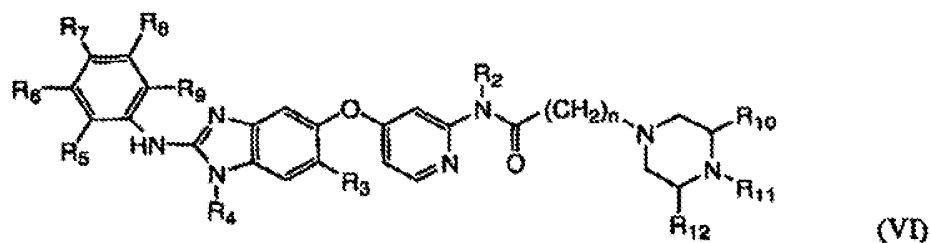
5. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.2, com a fórmula (V):



caracterizado por R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ serem seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, ciano, hidroxilo, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; ou

um sal ou éster farmacologicamente aceitável.

6. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.5, com a fórmula (VI):



caracterizado por n ser 0, 1, 2, 3 ou 4;

R₁₀ e R₁₂ são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquilo inferior-sulfonilo, haloalquilo inferior-sulfonilo e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; e R₁₁ é hidrogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquiloxi inferior-alquilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo ou Um sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

7. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1, N°.3 e N°.4, caracterizado por X₁ ser -NR₄-.

8. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.2, N°.5, N°.6 e N°.7, caracterizado por R₄ ser hidrogénio.

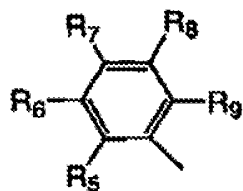
9. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.2, N°.5, N°.6 e N°.7, caracterizado por R₄ ser metilo.

10. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1, N°.2 e N°.3, caracterizado por X₂ ser -NH-.

11. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1, N°.2, N°.3 e N°.4, caracterizado por A₁ ser seleccionado a partir do grupo que consiste nos grupos substituídos ou não substituídos de fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilalquilo, piridilalquilo, pirimidinilalquilo, heterociclicarbonil-fenilo, heterociclicilfenilo, heterociclicilalquilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenilo, iodofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, alquilbenzoato, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, dialquilfenilo, trialquilfenilo, tiofeno, tiofeno-2-carboxilato, alquiltio-fenilo, trifluorometilfenilo, acetilfenilo, sulfamoilfenilo, bifenilo, ciclohexilfenilo,

feniloxifenilo, dialquilamino-fenilo, alquilbromofenilo, alquilclorofenilo, alquilfluoro-fenilo, trifluorometilclorofenilo, trifluorometilbromofenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, tetralinilo, trifluorofenilo, {trifluoro-metil}tiofenilo, alcoxibifenilo, morfolinilo, N-piperazinilo, N-morfolinilalquilo, piperazinilalquilo, ciclohexilalquilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, 1-acetil-2,3-dihidroindolilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hidroxifenilo, hidroxialquilfenilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilalquilo, 4-amino(imino)metilfenilo, isoxazolilo, indazolilo, adamantilo, biciclohexilo, quinuclidinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazolil-fenilo, fenilimidazolilo, ftalamido, naftilo, benzofenona, anilinilo, anisolilo, quinolinilo, quinolinolilo, fenilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, 9H-fluoren-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilalquilo, ciclopropilo, ciclopropilalquilo, pirimidin-5-ilfenilo, quinolidinilfenilo, furanilo, furanilfenilo, N-metilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-4-ilpiridinilo, 4-diazepan-1-ilo, hidroxipirrolidin-1-ilo, dialquilaminopirrolidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo e (1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)fenilo.

12. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1, N°.2, 2.3 e N°.4, caracterizado por A₁ ter a estrutura:

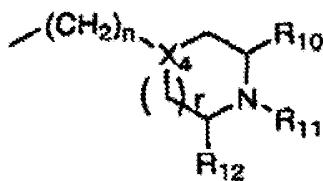


em que R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, ciano, hidroxilo, haloalquilo inferior, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquiltio inferior,

haloalquiltio inferior, e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo.

13. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.5, N°.6 e N°.12, caracterizado por R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 serem seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, ciano, hidroxí, metiloxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, acetilo, e os grupos substituídos ou não substituídos de fenilo, feniloxi, furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, trifluoro-metilpiperidinilo, tiofenilo, piperazinilo e morfolinilo.

14. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1, N°.2, N°.3, N°.4 e N°.5, caracterizado por R_1 ter a estrutura:



em que n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

r é 1 ou 2;

X_4 é $-CH-$ ou N;

R_{10} e R_{12} são seleccionados de modo independente a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquilsulfonilo inferior, haloalquilsulfonilo inferior e os grupos substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo; e R_{11} é hidrogénio, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi inferior, haloalquiloxi inferior, alquiloxi inferior-alquilo inferior e os grupos

substituídos ou não substituídos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo.

15. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.6 e N°.14, caracterizado por n ser 1.

16. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.6 e N°.14, caracterizado por R₁₀ e R₁₂ corresponderem a hidrogénio ou a alquilo inferior.

17. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.14, caracterizado por R₁₁ ser um alquilo inferior.

18. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.6, caracterizado por corresponder a 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-{4-[(2-{[2-fluoro-5-(trifluoro metil)fenil]amino}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi]-piridin-2-il}acetamida.

19. Uma composição, caracterizada por compreender uma quantidade de um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações precedentes, eficaz na inibição da actividade de Raf num indivíduo humano ou animal, quando a este administrado juntamente com um transportador farmacêuticamente aceitável.

20. Um método *in vitro* de inibição do crescimento de células cancerosas, caracterizado por compreender a administração às células de um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18.

21. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, caracterizado por ser utilizado na inibição da actividade da quinase Raf num indivíduo humano ou animal.

22. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, para uso no tratamento de um cancro num indivíduo humano ou animal, caracterizado por o composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, ser eficaz na inibição da actividade da Raf quinase no indivíduo humano ou animal.

23. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.22, caracterizado por o dito cancro corresponder a melanoma, carcinoma papilar da tiróide, colangiocarcinoma, carcinoma da vesícula biliar, cancro colorectal, cancro do pulmão, cancro pancreático, leucemia, cancro da próstata, cancro do ovário ou cancro da mama.

24. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, para uso no tratamento de um cancro hormono-dependente num indivíduo humano ou animal, caracterizado por o composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, ser eficaz na inibição da actividade da Raf quinase no indivíduo humano ou animal.

25. Um composto, de acordo com a Reivindicação N°.24, caracterizado por o cancro hormono-dependente ser o cancro da mama ou o cancro da próstata.

26. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, para uso no tratamento de um cancro hematológico num indivíduo humano ou animal, caracterizado por o composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, ser eficaz na inibição da actividade da Raf quinase no indivíduo humano ou animal.

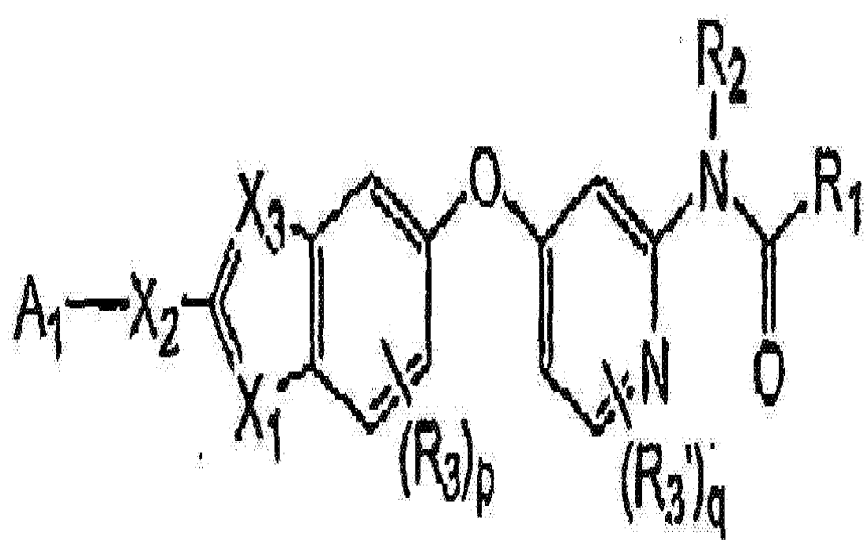
27. Uma composição ou composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.19, N°.22, N°.24 e N°.26, caracterizado ainda pelo facto de compreender a administração ao indivíduo humano ou animal de, pelo menos, um agente adicional para o tratamento do cancro.

28. Uma composição ou composto, de acordo com a Reivindicação N°.27, caracterizado por, pelo menos, um agente adicional para o tratamento do cancro ser seleccionado a partir de dacarbazina, irinotecan, topotecan, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcalóides da vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab e trastuzumab.

29. Um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, caracterizado por se destinar ao uso como um produto farmacêutico.

30. O uso de um composto, de acordo com qualquer das Reivindicações N°.1 a N°.18, caracterizado por ser utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro.

Lisboa, 25 de Setembro de 2009



(I)