

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

(21) **PI0608659-4 A2**

(22) Data de Depósito: 05/04/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 495/04
C07D 209/12
C07D 513/04
C07D 209/14
C07D 491/04
C07D 401/04
C07D 209/08
C07D 235/18
C07D 209/10
A61K 31/4365
A61K 31/404
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61K 31/437
A61K 31/4355

(54) Título: **COMPOSTO, MÉTODOS PARA LIMITAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, DE TRATAMENTO DE UM SER HUMANO OU ANIMAL SOFRENDO DE UMA DOENÇA, E DE TRATAMENTO DE PROFILAXIA DO CÂNCER, PARA TRATAR CÂNCER, DE TRATAMENTO DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, E DE PROFILAXIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA INIBIR CHK1 CINASE, E UM PAK CINASE, E PARA LIMITAR A TUMORIGÊNESE EM UM SER HUMANO OU ANIMAL, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2005 US 60/668779,
21/11/2005 US 60/738866

(73) Titular(es): **ASTRAZENECA AB**

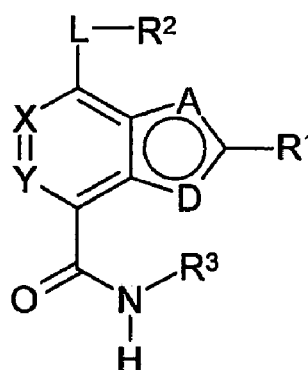
(72) Inventor(es): **ALEXANDER HIRD, DINGWEL YU, DORIN TOADER, JAMES WALTER JANETKA, JAMIE SCOTT, KEVIN DALY, MELISSA VASBINDER, NICOLA HERON, PAUL LYNE, STEPHANOS IOANNIDIS, YAN YU**

(74) Procurador(es): **Momsen, Leonardos & CIA.**

(86) Pedido Internacional: **PCT GB2006001242 de 05/04/2006**

(87) Publicação Internacional: **WO 2006/106326 de 12/10/2006**

(57) Resumo: **COMPOSTO, METODOS PARA LIMITAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, DE TRATAMENTO DE UM SER HUMANO OU ANIMAL SOFRENDO DE UMA DOENÇA, E DE TRATAMENTO DE PROFILAXIA DO CÂNCER, PARA TRATAR CÂNCER, DE TRATAMENTO DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, E DE PROFILAXIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAI FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, METODOS PARA INIBIR CHK1 CINASE, E UM PAK CINASE, E PARA LIMITAR A TUMORIGÊNESE EM UM SER HUMANO OU ANIMAL, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO** Esta invenção diz respeito aos novos compostos da Fórmula (1) e às suas composições farmacêuticas e aos seus métodos de uso. Estes novos compostos possuem atividade inibitória de CHK1 cinase, atividade inibitória de PDK1 e atividade inibitória de Pak cinase e são portanto úteis no tratamento e/ou profilaxia do câncer.



(I)

“COMPOSTO, MÉTODOS PARA LIMITAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, DE TRATAMENTO DE UM SER HUMANO OU ANIMAL SOFRENDO DE UMA DOENÇA, E DE TRATAMENTO DE PROFILAXIA DO CÂNCER, PARA TRATAR CÂNCER, DE 5 TRATAMENTO DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, E DE PROFILAXIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA INIBIR CHK1 CINASE, E UM PAK CINASE, E PARA LIMITAR A 10 TUMORIGÊNESE EM UM SER HUMANO OU ANIMAL, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

Campo Da Invenção

15 A presente invenção diz respeito aos novos heterociclos substituídos, às suas composições farmacêuticas e aos métodos de uso. Além disso, a presente invenção diz respeito aos métodos terapêuticos para o tratamento e prevenção de cânceres.

Fundamentos Da Invenção

20 A exposição à quimioterapia e à radiação é geralmente a maior opção para o tratamento do câncer, porém a utilidade de ambas estas abordagens é severamente limitada por drásticos efeitos adversos no tecido normal, e pelo freqüente desenvolvimento da resistência da célula de tumor. Por conseguinte, é altamente desejável melhorar a eficácia de tais tratamentos de um modo que não aumente a toxicidade associada a estes. Um modo de 25 obter isto é através do uso de agentes de sensibilização específicos tais como aqueles aqui descritos.

Uma célula individual se reproduz fazendo uma cópia exata dos seus cromossomos, e depois isolando-os em células separadas. Este ciclo de reprodução de DNA, a separação e divisão de cromossomo são reguladas

através de mecanismos dentro da célula que mantêm a ordem das etapas e assegura que cada etapa seja precisamente realizada. A chave para estes processos são os pontos de checagem do ciclo celular (Hartwell *et al.*, Science, 3 de Nov de 1989, 246 (4930): 629-34) onde as células podem parar para assegurar que os mecanismos de reparo do DNA tenham tempo para operar antes de continuar através do ciclo na mitose. Existem dois destes pontos de checagem no ciclo celular - o G1/S ponto de checagem que é regulado por p53 e o ponto de checagem G2/M que é monitorado pelo ponto de checagem da Ser/Thr cinase cinase 1 (CHK1). Além disso, Chk1 também foi recentemente identificado ser importante no ponto de checagem da fase S (Zhao *et al.* PNAS, 12 de Nov de 2002, 99(23): 14795-14800; Sorsensen *et al.*, Cancer Cell, Março de 2003, vol 3:247-258 e Sengupta *et al.*, Journal of Cell Biology, vol 166, 6, 801-813).

Visto que o ciclo celular para induzido por estes pontos de checagem é um mecanismo crucial pelo qual as células podem superar o dano que resulta da radio- ou quimioterapia, a sua anulação pelos novos agentes devem aumentar a sensibilidade de células de tumor às terapias que danificam o DNA. Adicionalmente, a anulação específica de tumor do ponto de checagem G1/S pelas mutações p53 na maioria dos tumores pode ser explorada para fornecer agentes seletivos de tumor. Um método para o planejamento de quimiossensibilizadores ou radio sensibilizadores que anulam o ponto de checagem G2/M é desenvolver inibidores da cinase reguladora de G2/M chave CHK1, e este método mostrou funcionar em várias provas de estudos de conceito. (Koniaras *et al.*, Oncogene, 2001, 20: 7453; Luo *et al.*, Neoplasia, 2001, 3: 411; Busby *et al.*, Cancer Res., 2000, 60: 2108; Jackson *et al.*, Cancer Res., 2000, 60: 566).

Certas cinases que pertencem à família da serina/treonina cinase e estão localizadas intracelularmente e estão envolvidas na transmissão de sinais bioquímicos tais como aqueles que influenciam o crescimento de

célula de tumor. Tais vias que sinalizam a serina/treonina cinase incluem a cascata de Raf-MEK-ERK e aquelas a jusante de PI3K tal como PDK-1, AKT e mTOR (Blume-Jensen e Hunter, Nature, 2001, 411, 355). Estas vias da serina/treonina cinase também mostraram regular, e serem regulados por, outras serina/treonina cinases que também regulam o crescimento e invasão de tumor. Uma tal família de cinases é a família da proteína cinase ativada por p21 (Pak) de serina/treonina cinases intracelulares.

A família Pak de cinases atuam como efetores a jusante das p21 Rho GTPases pequenas, Rac e Cdc42 (Bokoch, Annual Review of Biochemistry, 2003, 72, 741-781). Seis Pak cinases humanas foram identificadas que caem em duas subfamílias. A primeira subfamília (Grupo I) consiste de Pak1 (Pak α), Pak2 (Pak γ , hPak65) e Pak3 (Pak β). A outra subfamília (Grupo II) inclui Pak4, Pak5 e Pak6. As famílias família Pak do Grupo I compartilham 93 % de identidade em seus domínios de cinase ao passo que os domínios de cinase de Paks do Grupo II são mais divergentes demonstrando 54 % de identidade com os domínios de cinase do Grupo I. As Pak cinases do Grupo 1 podem ser ativadas por uma variedade de mecanismos dependentes e independentes de GTPase. As Pak cinases do Grupo 1 interagem com p21 (Rac/Cdc42) ativada (ligada a GTP), inibindo a atividade de GTPase de p21 e levando à autofosforilação e ativação da cinase. Fatores de troca de nucleotídeo de guanina (GEFs) e proteínas que ativam GTPase (GAPs), que regulam os estados ligados de GTP-GDP da família Rho de GTPases, são determinantes importantes da sinalização a jusante ativada pelo Pak.

A família Pak de cinases foram implicadas na regulação da sobrevivência, transformação, proliferação celulares e motilidade celular (Bokoch, Annual Review of Biochemistry, 2003, 72, 741-781; Kumar e Hung, Cancer Research, 2005, 65, 2511-2515). Os sinais de Pak1 a jusante da via de Ras e ativação de Pak mostraram ter um papel na transformação

celular. Como em eucariotas mais simples, Paks em células de mamífero regulam as vias da sinalização de MAPK, por exemplo, Pak1 fosforila tanto Raf1 quanto Mek1. Paks desempenham um papel importante na sinalização do fator de crescimento, levando à reorganização citoesquelética que influencia a migração e invasão mediadas pelo fator de crescimento. A ativação de Pak1 também promove a sobrevivência celular pela inativação de Bad, sugerindo que Pak1 possa estar envolvido na sobrevivência celular e progressão de câncer.

Está agora emergindo dados de que a família Pak de cinases contribuem para a tumorigênese em uma ampla faixa de cânceres humanos, direta ou indiretamente (Vadlamudi e Kumar, 2003, Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 385-393; Kumar e Hung, Cancer Research, 2005, 65, 2511-2515). Por exemplo, a amplificação de gene Pak1 e uma super-regulagem correspondente da proteína de Pak1 foram relatadas em tumores mamários ovarianos (Schraml *et al.*, American Journal of Pathology, 2003, 163, 985-992). A expressão de Pak1 foi relatada aumentar com a progressão do carcinoma colorretal para metástase (Carter *et al.*, Clinical Cancer Research, 2004, 10, 3448-3456). Além disso, a amplificação e mutação do gene Pak4 foram identificadas em cinases colorretais (Parsons *et al.*, *Nature*, 2005, 436, 792). Dados emergentes sugerem que Pak1 esteja envolvido na progressão do câncer mamário. Por exemplo, a expressão de um transgene Pak1 constitutivamente ativo em glândulas mamárias de camundongo induz a hiperplasia no epitélio mamário (Wang *et al.*, The EMBO Journal, 2002, 21, 5437-5447). Finalmente, a regulação da atividade de Pak por Rac/Cdc42 e Fatores de Troca de Guanina (GEFs) também podem precipitar na hiperativação de cascatas da sinalização de Pak em câncer. Por exemplo, dados emergentes em torno de um papel chave para o GEF Vav1 na tumorigênese de câncer pancreático tem revelado uma oportunidade potencial para alvejar a via da sinalização de Rac-Pak no tratamento de tumores

pancreático (Fernandez-Zapico *et al.*, Cancer Cell, 2005, 7, 39-49).

Estas descobertas sugerem que os inibidores farmacológicos de Pak devem ser de valor terapêutico para o tratamento das várias formas da doença do câncer.

5 Existe também evidência de que Pak desempenha um papel na regulagem do crescimento neural e desenvolvimento cerebral normal (Hofmann *et al.*, Journal of Cell Science, 2004, 117, 4343-4354; Nikolic, The International Journal of Biochemistry, 2002, 34, 731-745). Os inibidores de Pak podem ser úteis no tratamento de doenças degenerativas neurais e
10 doenças associadas com a regeneração neural defeituosa. Além disso, os inibidores de Pak também podem ter aplicação potencial no tratamento de uma doença de junta ou de dor nas juntas.

 A via da fosfatidilinositol 3'OH cinase (PI3K) é conhecida por estar intrinsecamente envolvido na regulagem da sobrevivência celular e
15 apoptose (Yao e Cooper, *Oncogene*, 1996, 13, 343-351; Franke *et al.*, *Oncogene*, 2003, 22, 8983-8998). Como parte desta via a proteína cinase-1 (PDK1) dependente de fosfoinositida e Akt desempenham papéis centrais na transdução de sinal (Vanhaesebroeck e Alessi, *Biochem. J.*, 2000, 346, 561-576). A ativação de PI3K leva à produção de fosfatidilinositol (3,4,5)
20 trifosfato, que liga às regiões de homologia de *pleckstrin* de PDK1 e Akt para efetuar a associação e ativação de membrana de Akt. As mutações genéticas das cinases da via de PI3K tais como PI3K, Akt, mTOR foram divulgadas associadas com diversos cânceres humanos incluindo aqueles do cólon, mama e próstata (Philp *et al.*, *Cancer Res.*, 2001, 61, 7426-7429; Bellacosa *et al.*, *Int.*
25 *J. Cancer*, 1995, 64, 280-285). A perturbação desta via pela mutação ou deleção de PTEN, uma lipídeo fosfatase que reduz PIP3 celular, está associada com uma variedade de tumores humanos incluindo cânceres de mama, próstata, endometrial junto com melanomas e glioblastomas (Steck *et al.*, *Nat. Genetics*, 1997, 15, 356-362).

A evidência *in vivo* de camundongos silenciados em PDK1 hipomórficos em um fundo deficiente em PTEN, fortemente implica PDK em uma ampla faixa de tipos de tumor (Bayascas *et al*, Curr. Biol., 2005, 15, 1839-1846). Além disso, os estudos *in vivo* com um inibidor de PDK1, 7-hidroxiestaurosporina, são compatíveis com estas descobertas (Sato *et al*, Oncogene, 2002, 21, 1727-1738). Consequentemente é esperado que um inibidor de proteína cinase-1 (PDK1) dependente de fosfoinositida seja útil no tratamento de doenças tais como o câncer, por exemplo câncer de colon, mama ou próstata.

10 **Sumário Da Invenção**

De acordo com a presente invenção, os requerentes por meio disso descobriram novos compostos que são inibidores potentes de CHK1 cinase e deste modo possuem a capacidade de impedir a parada do ciclo celular no ponto de checagem G2/M em resposta ao dano do DNA. Certos compostos da invenção também são inibidores de um PDK1. Os compostos da invenção são portanto úteis quanto a sua atividade anti-proliferativa (tal como anticâncer) e são deste modo úteis nos métodos de tratamento do corpo humano ou animal.

Certos compostos da invenção também são inibidores de Pak cinase, por exemplo inibidores de um ou mais dos Pak 1, Pak 2, Pak 3, Pak 4, Pak 5 e Pak 6 cinase, particularmente Pak 1, Pak 2 ou Pak 4 Cinase. Os Compostos com atividade de Pak cinase também são esperados ser úteis na inibição da tumorigênese, por exemplo inibindo-se a sobrevivência da célula, transformação da célula ou motilidade da célula.

A invenção também diz respeito aos processos para a fabricação dos ditos compostos, às composições farmacêuticas que os contenham e ao seu uso na fabricação de medicamentos para o uso na produção de um efeito anticâncer, por exemplo um efeito anti-proliferativo, em animais de sangue quente tal como o ser humano.

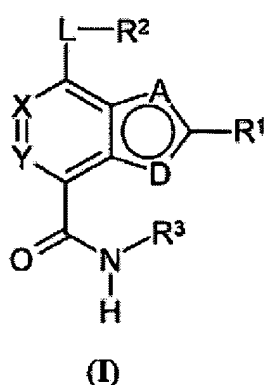
A presente invenção inclui os sais farmacêuticamente aceitáveis de tais compostos. Também de acordo com a presente invenção os requerentes fornecem as composições farmacêuticas e um método para usar tais compostos no tratamento do câncer.

- 5 Tais propriedades são esperadas ser de valor no tratamento de estados de doenças associadas com a parada do ciclo celular, proliferação celular, sobrevivência da célula, transformação da célula ou motilidade da célula tal como cânceres (tumores sólidos e leucemias), distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de
- 10 Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimune, doenças degenerativas neurais e doenças associadas com regeneração neural defeituosa tal como doença de Parkinson e doença de Alzheimer, inflamação aguda e crônica tal como osteoartrite, artrite reumatóide ou dor de junta, doenças ósseas e doenças
- 15 oculares com proliferação de vasos da retina.

Descrição Detalhada Da Invenção

Portanto, a presente invenção fornece um composto da fórmula

(I)



em que:

- 20 A e D são cada um independentemente selecionados de N, CH, S, O e NR⁴;

L é selecionado de NR⁵, O e S;

X e Y são cada um independentemente selecionados de N e

CH;

R^1 é selecionado de ciano, halo; alquila C_{1-6} , $-NR^{11}R^{12}$, alcóxi C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, OR^6 ; $-CO$ -carbociclila, $-CO$ -heterociclila, $-CO$ -(alquila C_{1-6}), $-CONR^{28}R^{29}$, $-S(O)_x$ (alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)$ -heterociclila, $S(O)_yNR^{28}R^{29}$, e $-(alquila\ C_{1-6})S(O)_yNR^{28}R^{29}$ em que x é independentemente de 0 a 2 e y é independentemente 1 ou 2; e em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} ;

R^2 é selecionado de (alquila C_{1-3}) NR^7R^8 , um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, $-CO$ -carbociclila, $-CO$ -heterociclila, $-CO$ (alquila C_{1-6}), $CONR^{28}R^{29}$, $-CO_2$ (alquila C_{1-6}), $-CO_2$ -carbociclila, $-CO_2$ -heterociclila, $-CO_2NR^{28}R^{29}$, $-S(O)_x$ -(alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -cicloalquila, $-S(O)_x$ -ciclo-alquenila, $-S(O)_x$ -heterociclila, $S(O)_yNR^{28}R^{29}$, e $-(alquila\ C_{1-6})S(O)_yNR^{28}R^{29}$ em que x é independentemente de 0 a 2 e y é independentemente 1 ou 2 e em que R^2 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e adicionalmente em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} ;

R^3 é selecionado de H, benzila, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, OR^6 , CHO, $-CO$ -carbociclila, $-CO$ (alquila C_{1-6}), $-CONR^{28}R^{29}$, $-S(O)_x$ (alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)_y$ -heterociclila, $S(O)_yNR^{28}R^{29}$, e $-(alquila\ C_{1-6})S(O)_yNR^{28}R^{29}$ em que x é independentemente de 0 a 2, y é independentemente 1 ou 2 e em que R^3 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{15} ; e em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de

R^{16} ;

R^4 é selecionado de H, alquila C_{1-3} , ciclopropila e CF_3 ;

R^5 é selecionado de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e OR^6 ; em que R^5 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{17} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{18} ;

R^6 é selecionado de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^6 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{19} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{24} ;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^7 e R^8 independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, em que R^{11} e R^{12} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{32} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{33} ;

R^9 , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{32} e R^{34} são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, ciano, isociano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto ($=O$), $-O$ (alquila C_{1-6}), $-O$ -carbociclila, $-O$ -heterociclila, $-O$ -arila, $-OC(O)$ -alquila C_{1-6} , $-NHCHO$, $-N$ (alquila C_{1-6}) CHO , -

NHCONR²⁸R²⁹, -N(alquila C₁₋₆)CONR²⁸R²⁹, -NHCO(alquila C₁₋₆), -NHCO-carbociclila, -NHCO(heterociclila), -NHCO₂(alquila C₁₋₆); -NHCO₂H, -N(alquila C₁₋₆)CO(alquila C₁₋₆), -NHCO₂(alquila C₁₋₆), carbóxi, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO-(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO-arila, -CO₂H, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -CO₂-heterociclila, -OC(O)(NR²⁸R²⁹), mercapto, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, em que R⁹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R³² e R³⁴ independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R²² e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²³;

R¹⁰, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁸, R²¹, R²⁴, R³³, e R³⁵ são cada um independentemente selecionados de ciano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C₁₋₆), -O-carbociclila, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, CO-(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-carbociclila, -CO-arila, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -CO₂-heterociclila, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2; em que R¹⁰, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁸, R²¹, R²⁴, R³³ e R³⁵ independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R²⁵ e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁶;

R²² e R²⁵ são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, -NR²⁸R²⁹, ciano, isociano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto (=O), -O(alquila C₁₋₆), -O-carbociclila, -O-heterociclila, -O-arila, -OC(O)alquila C₁₋₆, -NHCHO, -N(alquila C₁₋₆)CHO, -NHCONR²⁸R²⁹, -N(alquila C₁₋

6)CONR²⁸R²⁹, -NHCO(alquila C₁₋₆), -NHCO-carbociclila, -NHCO(heterociclila), -NHCO₂(alquila C₁₋₆); -NHCO₂H, -N(alquila C₁₋₆)CO(alquila C₁₋₆), -NHSO₂(alquila C₁₋₆), carbóxi, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂H, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -OC(O)(NR²⁸R²⁹), mercapto, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_xNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, em que R²² e R²⁵ pode ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R³⁶ e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁷;

R²³ e R²⁶ são cada um independentemente selecionados de ciano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C₁₋₆), -O-carbociclila, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO(alquil C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2; em que R²³ e R²⁶ independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R³⁰ e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R³¹;

R²⁸ e R²⁹ são cada um independentemente selecionados de H, amino, ciano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C₁₋₆), -O-arila, -OCO-alquila, -amidino, -CHO, -CO(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -SO(alquila C₁₋₆), -SO₂(alquila C₁₋₆), em que R²⁸ e R²⁹ independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R³⁴; e em que se o dito heterociclila contém um -NH-

o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{35} ;

R^{30} e R^{36} são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, ciano, isociano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto ($=O$), $-O$ (alquila C_{1-6}), $-O$ -carbociclila, $-OC(O)$ alquila C_{1-6} , $-NHCHO$, $-N$ (alquila C_{1-6}) CHO , $-NHCONR^{28}R^{29}$, $-N$ (alquila C_{1-6}) $CO-NR^{28}R^{29}$, $-NHCO$ (alquila C_{1-6}), $-NHCO$ -carbociclila, $-NHCO$ -(heterociclila), $-NHCO_2$ (alquila C_{1-6}); $-NHCO_2H$, $-N$ (alquila C_{1-6}) CO -(alquila C_{1-6}), $-NHSO_2$ (alquila C_{1-6}), carbóxi, amidino, $-CHO$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-CO$ (alquila C_{1-6}), $-CO$ -heterociclila, $-CO$ -cicloalquila, $-CO$ -cicloalquenila, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquila C_{1-6}), $-CO_2$ -carbociclila, $-OC(O)(NR^{28}R^{29})$, mercapto, $-S(O)_x$ (alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)_x$ -heterociclila, e $-S(O)_xNR^{28}R^{29}$; em que x é independentemente de 0 a 2;

R^{27} e R^{31} são cada um independentemente selecionados de ciano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, $-O$ (alquila C_{1-6}), $-O$ -carbociclila, $-(alquila C_{1-6})-O$ -(alquila C_{1-6}), amidino, $-CHO$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-CO$ -(alquila C_{1-6}), $-CO$ -heterociclila, $-CO$ -cicloalquila, $-CO$ -cicloalquenila, $-CO_2$ (alquila C_{1-6}), $-CO_2$ carbociclila, $-S(O)_x$ (alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)_x$ -heterociclila, e $-S(O)_yNR^{28}R^{29}$; em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Como usado neste pedido, o termo “opcionalmente substituído” significa que a substituição é opcional e portanto é possível que o átomo indicado seja não substituído. No caso, uma substituição é desejada então tal substituição significa que qualquer número de hidrogênios no átomo indicado é substituído com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo indicado não seja excedida, e que a substituição

resulte em um composto estável.

Quando um círculo é apresentado dentro de uma estrutura do anel, isto indica que o sistema de anel é aromático.

5 O termo “hidrocarboneto” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, se refere a qualquer estrutura que compreende somente átomos de carbono e hidrogênio com até 14 átomos de carbono.

Os termos “radical hidrocarboneto” ou “hidrocarbila” usados sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, se referem a qualquer estrutura resultante da remoção de um ou mais hidrogênios de um hidrocarboneto.

10 O termo “alquila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, se refere aos radicais hidrocarboneto monovalentes de cadeia reta ou ramificada que compreendem de 1 a cerca de 12 átomos de carbono a menos que de outro modo especificado e inclui os grupos alquila de cadeia tanto reta quanto ramificada. As referências aos grupos alquila individuais tais como
15 “propila” são específicas somente para a versão de cadeia reta e as referências aos grupos alquila de cadeia ramificada individuais tais como “isopropila” são específicos somente para a versão de cadeia ramificada. Por exemplo, “alquila C₁₋₆” inclui alquila C1-4, alquila C₁₋₃, propila, isopropila e t-butila. Uma convenção similar se aplica aos outros radicais, por exemplo “fenilalquila C₁₋₆”
20 inclui fenilalquila C1-4, benzila, 1-feniletila e 2-feniletila.

O termo “alquenila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, se refere a uma radical hidrocarboneto monovalente de cadeia reta ou ramificada tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que compreende pelo menos de 2 até cerca de 12 átomos de carbono a menos que
25 de outro modo especificado.

O termo “alquinila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, se refere a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia reta ou ramificada tendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e que compreende pelo menos de 2 até cerca de 12 átomos de carbono a menos que

de outro modo especificado.

O termo “cicloalquila,” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, se refere a um radical hidrocarboneto que contém anel monovalente, saturado que compreende pelo menos de 3 até cerca de 12 átomo de carbono.

5 Quando o cicloalquila contém mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos e incluem os radicais biciclo. Os anéis fundidos no geral se referem a pelo menos dois anéis compartilhando dois átomos entre eles. Os cicloalquilas exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e norbornila.

10 O termo “cicloalquenila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, se refere a um radical hidrocarboneto que contém um anel monovalente tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que compreende pelo menos de 3 até cerca de 12 átomos de carbono porém excluindo os sistemas de anel aromático. Quando o cicloalquenila contém
15 mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos e incluem os radicais biciclo. Os cicloalquenila exemplares incluem cicloexenila e cicloeptenila.

O termo “arila” usado sozinho ou como sufixo ou prefixo, se refere a um radical hidrocarboneto tendo um ou mais anéis de carbono
20 poliinsaturados tendo caráter aromático, (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocados) e que compreende de 6 até cerca de 14 átomos de carbono, em que o radical é localizado em um carbono do anel aromático. Os arilas exemplares incluem fenila, naftila, e indenila.

O termo “alcóxi” usado sozinho ou como um sufixo ou
25 prefixo, se refere aos radicais da fórmula geral -O-R, em que -R é selecionado de um radical hidrocarboneto. Os alcóxis exemplares incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, t-butóxi, isobutóxi, ciclopropilmetóxi, alilóxi, e propargilóxi.

O termo “carbociclila” se refere a anéis de carbono saturados,

parcialmente saturados e insaturados, mono, bi ou policíclicos. Estes podem incluir sistemas bi ou policíclicos fundidos ou ligados em ponte. Os carbociclilas podem ter de 3 a 12 átomos de carbono em sua estrutura do anel, isto é carbociclila C_{3-12} , e em uma forma de realização particular são anéis monocíclicos tendo de 3 a 7 átomos de carbono ou anéis bicíclicos tendo de 7 a 10 átomos de carbono na estrutura do anel. Os exemplos adequados de carbociclilas incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, cicloexenila, ciclopentadienila, indanila, fenila e naftila.

Um “heterociclila” é um anel mono ou bicíclico saturado parcialmente saturado ou insaturado que contém de 4 a 12 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que de outro modo especificado, ser carbono ou nitrogênio ligados, em que um grupo $-CH_2-$ pode ser opcionalmente substituído por um $-C(O)-$ e um átomo de enxofre do anel pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. O heterociclila pode conter mais do que um anel. Quando um heterociclila contém mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos. Os anéis fundidos geralmente se referem a pelo menos dois anéis compartilhando dois átomos entre eles. O heterociclila pode ser aromático. Os exemplos de heterociclilas incluem, mas não são limitados a, 1H-indazolila, 2-pirrolidonila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, 2H-pirrolila, 3H-indolila, 4-piperidonila, 4aH-carbazolila, 4H-quinolizinila, 6H-1,2,5-tiadinila, acridinila, azepanila, azetidinila, aziridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzodioxolila, benzoxazinila, diidrobenzoxazinila, 3,4-diidro-1,4-benzoxazinila, benzoxazolila, benztiofenila, benztiazolila, benzotri-azolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benztiazol, benzisotiazolila, benzimidazolilas, benzimidazonila, carbazolila, 4aH-carbazolila, b-carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, dioxolanila, furila, 2,3-diidrofuranila, 2,5-diidrofuranila,

diidrofuro[2,3-b]tetraidrofuranila, furanila, furazanila, homopiperidinila,
 imidazolila, imidazolidinila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-
 indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, isobenzofuranila,
 isocromanila, isoindazolila, isso-indolinila, isoindolila, isoquinolinila,
 5 isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila,
 oxadiazolila, 1,2,3-oxa-diazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-
 oxadiazolila, oxa-zolidinila, oxazolila, oxiranila, oxazolidinilperimidinila,
 fenantridinila, fenantrolinila, fenarsazinila, fenazinila, fenotiazinila,
 fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidinila,
 10 pteridinila, piperidonila, 4-piperidonila, purinila, piranila, pirrolidinila,
 pirrolinila, pirrolidinila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila,
 piridazinila, piridoxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, N-
 óxido-piridinila, piridila, pirimidinila, pinolidinila, pirrolinila, pirrolila,
 piridinila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila,
 15 quinuclidinila, carbolinila, tetraidrofuranila, tetraidroiso-quinolinila, tiofanila,
 tiotetraidroquinolinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-
 tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila,
 tienotiazolila, tienoxazolila, tieno-imidazolila, tiofenila, tiiranila, triazinila,
 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, e xantenila.
 20 Em um aspecto da invenção um “heterociclila” é um anel monocíclico
 saturado, parcialmente saturado ou insaturado que contém 5, 6 ou 7 átomos
 dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou
 oxigênio, podendo este, a menos que de outro modo especificado, ser carbono
 ou nitrogênio ligados, um grupo -CH₂- pode ser opcionalmente substituído
 25 por um -C(O)- e um átomo de enxofre do anel pode ser opcionalmente
 oxidado para formar os S-óxidos. Os exemplos particulares de heterociclila
 incluem azepanila, 1H-indazolila, piperdinila, 1H-pirazolila, pirimidila,
 pirrolidinila, piridinila e tienila.

Como aqui usado, “anel heterociclila de 4 a 7 membros que

contém pelo menos um átomo de nitrogênio” significa um anel heterociclila de 4-, 5-, 6- ou 7- membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio. Os exemplares de anéis heterociclila de 4 a 7 membros que contêm pelo menos um nitrogênio incluem, mas não são limitados a, piperidinila, azetidinila, azepanila, pirrolidinila, pirazolidinila, piperazinila, imidazolila, morfolinila, indolinila, e tiomorfolinila.

O termo “halo” significa flúor, cloro, bromo e iodo.

Quando qualquer variável (por exemplo, R^{28} , R^{29} etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência.

Alguns dos compostos da fórmula (I) podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E- e Z-) e deste modo os compostos podem existir em formas estereoisoméricas ou geométricas particulares. Deve ser entendido que a presente invenção abrange todos tais isômeros óticos, diastereoisômeros e geométricos e misturas destes que possuem atividade inibitória de CHK1, Pak ou PDK1 cinase. A presente invenção também abrange todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) que possuem atividade inibitória de CHK 1, Pak ou PDK1 cinase. É bem conhecido na técnica como preparar as formas oticamente ativas, tais como por resolução das formas racêmicas ou pela síntese através de materiais de partida oticamente ativos. Quando necessário, a separação do material racêmico pode ser obtida pelos métodos conhecidos na técnica. Todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são intencionadas, a menos que a estereoquímica específica ou forma isomérica sejam especificamente indicadas.

Os seguintes substituintes para os grupos variáveis contidos na fórmula (I) são formas de realização adicionais da invenção. Tais substituintes específicos podem ser usados, onde apropriado, com qualquer uma das

definições, reivindicações ou formas de realização adicionais definidas mais acima ou em seguida.

- X é N.
Y é CH.
- 5 X é CH e Y é CH.
D é S.
A é S.
A é N.
A é NR⁵
- 10 D é N.
D é NR⁵
A é O.
D é O.
A é N e D é O.
- 15 A é S e D é N.
X é N e A é S.
X é N e D é S.
X é N e A é O.
X é N e D é O.
- 20 X é N; A é S; e Y é CH.
X é N; D é S; e Y é CH.
X é N; A é S; D é CH e Y é CH.
X é N; D é S; A é CH e Y é CH.
Pelo menos um dos A ou D é S.
- 25 X é N; A é S; D é N e Y é CH.
X é N; D é S; A é N e Y é CH.
A é CH; D é NR⁴; X é CH; e Y é CH.
A é CH; D é NH; X é CH; e Y é CH.
L é NR⁵.

L é NR^5 e R^5 é H.

L é NR^5 e R^5 é ciclopropila em que R^5 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{17} .

5 L é NR^5 e R^5 é H ou alquila C_{1-3} em que R^5 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{17} .

L é NH.

L é O.

L é S.

10 R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, e heterociclila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} .

15 R^1 é arila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 .

R^1 é arila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 em que R^9 é selecionado do grupo que consiste de halo, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , heterociclila, -O(alquila C_{1-6}), -CO(alquila C_{1-6}), -CONR²⁸R²⁹, e -
20 NHCO(heterociclila) em que R^9 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{22} e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{23} .

25 R^1 é heterociclila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} .

R^1 é arila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 em que R^9 é selecionado

do grupo que consiste de halo e alquila C_{1-6} , e em que R^9 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{22} em que R^{22} é selecionado de halo, $-NR^{28}R^{29}$, ciano, isociano, arila, cicloalquila, cicloalquenila e em que R^{22} pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{36} e em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{27} .

R^1 é um heterociclila aromático em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10}

R^1 é selecionado de benzimidazolila, benzoxazinila, diidrobenzoxazinila, imidazolinila, tienila, pirazolila; piradinila e pirimidinila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10}

R^2 é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

R^2 é um anel heterociclila saturado de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14}

R^2 é um anel heterociclila de 4 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

R^2 é um anel heterociclila de 54 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

R^2 é um anel heterociclila de 6 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

R^2 é um anel heterociclila de 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que o dito heterociclila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

R^2 é selecionado do grupo que consiste de piperdinila, azetidínla, azepanila, pirrolidinila, pirazolidinila, piperazinila, imidazolila, morfolinila, indolinila, e tiomorfolinila em que os ditos piperdinila, azetidínla, azepanila, pirrolidinila, pirazolidinila, piperazinila, imidazolila, morfolinila, indolinila, e tiomorfolinila podem ser opcionalmente substituídos

em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que os ditos piperdinila, azepanila, pirrolidinila, pirazolidinila, piperazinila, imidazolila, morfolinila, indolinila, e tiomorfolinila podem ser opcionalmente substituídos em N por um grupo selecionado de R^{14} .

5 R^2 é selecionado do grupo que consiste de pirrolidin-3-ila, piperdin-3-ila, e azepan-3-ila em que os ditos pirrolidin-3-ila, piperdin-3-ila, e azepan-3-ila podem ser opcionalmente substituídos em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que os ditos pirrolidin-3-ila, piperdin-3-ila, ou azepan-3-ila podem ser opcionalmente substituídos em N
10 por um grupo selecionado de R^{14} .

R^3 é selecionado de H, benzila, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila e OR^6 , em que R^3 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{15} ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio pode ser
15 opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{16} .

R^3 é pirazinila opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{15} .

R^3 é H.

R^3 é metila.

20 R^4 é H.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

A é CH; D é S;

L é NR^5 ; X é N; Y é CH;

25 R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , arila e heterociclila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} ;

R^2 é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R^2 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} ;

R^3 é H;

R^5 é H ou alquila C_{1-3} ; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

A é CH;

D é S;

L é NR^5 ;

X é N;

Y é CH;

R^1 é selecionado de arila e heterociclila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} ;

R^2 é (alquila C_{1-3}) NR^7R^8 , em que R^2 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ;

R^3 é H;

R^5 é H ou alquila C_{1-3} ;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^7 e R^8 independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21}

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Ainda em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

A é CH; D é S;

5 L é NR⁵; X é N; Y é CH;

R¹ é selecionado de arila e heterociclila em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰,

10 R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

15 R³ é H;

R⁵ é H ou alquila C₁₋₃;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

20 A é CH; D é NR⁴; L é NR⁵;

X é CH;

Y é CH;

25 R¹ é selecionado de alquila C₁₋₆, arila e heterociclila em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰;

R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R² pode ser opcionalmente

substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} ;

R^3 é H;

5 R^4 é H, alquila C_{1-3} , ciclopropila e CF_3 ;

R^5 é H ou alquila C_{1-3} ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

10 A é CH;

D é NR^4 ;

L é NR^5 ;

X é CH;

Y é CH;

15 R^1 é selecionado de arila e heterociclila em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^9 ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{10} ;

20 R^2 é (alquila C_{1-3}) NR^7R^8 , em que R^2 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ;

R^3 é H;

R^4 é H, alquila C_{1-3} , ciclopropila e CF_3 ;

R^5 é H ou alquila C_{1-3} ;

25 R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^7 e R^8 independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Ainda em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I) em que:

A é CH; D é NR⁴; L é NR⁵;

5 X é CH;

Y é CH;

R¹ é selecionado de arila e heterociclila em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita
10 porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰;

R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita
15 porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

R³ é H;

R⁴ é H, alquila C₁₋₃, ciclopropila e CF₃;

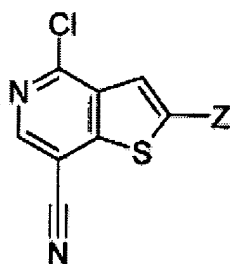
R⁵ é H ou alquila C₁₋₃;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

20 Em uma outra forma de realização da invenção, os compostos particularmente úteis da invenção são quaisquer um dos Exemplos ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

Uma forma de realização adicional da presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I)
25 em que X é N, Y é CH, A é CH, D é S, R³ é H e L é NR⁵, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos, que compreende:

a. reagir um composto da fórmula (II) em que Z é halo, por exemplo, bromo, cloro ou iodo



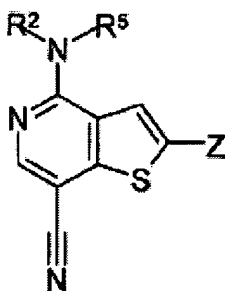
(II)

com uma amina da fórmula (III), em que R^2 e R^5 são como definidos na fórmula (I), na presença de uma base



(III)

5 para produzir um composto da fórmula (IV)

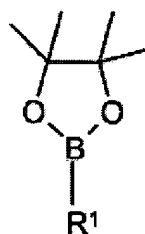


(IV);

b. reagir o composto da fórmula (IV) com um composto da fórmula (V) ou (V'), em que R^1 é definido na fórmula (I) e R' é H ou metila,

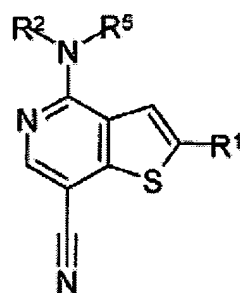


(V)



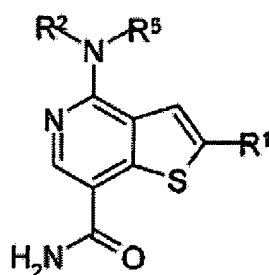
(V')

para produzir um composto da fórmula (VI)



(VI);

c. hidrolisar o composto da fórmula (VI) para formar um composto de acordo com a fórmula (I) como mostrado na fórmula (IA)



(IA);

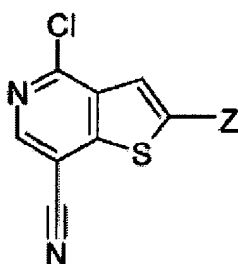
d. e depois disso se necessário:

- i) converter um composto da fórmula (I) em um outro
- 5 composto da fórmula (I);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra forma de realização adicional da presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I)

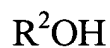
10 em que X é N, Y é CH, A é CH, D é S, R³ é H, e L é O, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos, que compreende:

a. reagir um composto da fórmula (II) em que Z é halo, por exemplo, bromo, cloro ou iodo



(II)

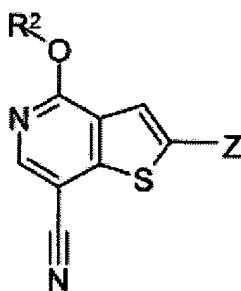
com um álcool da fórmula (III'), em que R^2 é como definido na fórmula (I), na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio,



(III')

5

para produzir um composto da fórmula (IV')

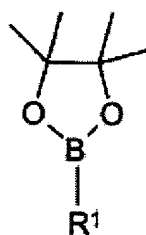


(IV')

b. reagir o composto da fórmula (IV') com um composto da fórmula (V) ou (V'), em que R^1 é definido na fórmula (I) e R' é H ou metila,

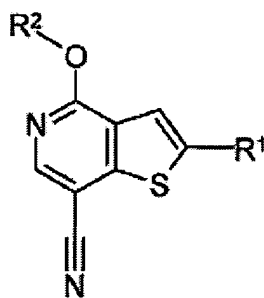


(V)



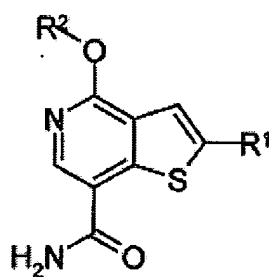
(V')

para produzir um composto da fórmula (VI')



(VI');

c. hidrolisar o composto da fórmula (VI') para formar um composto de acordo com fórmula (I) como mostrado na fórmula (IB)



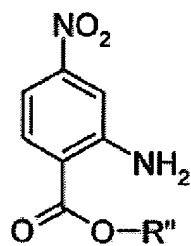
(IB)

d. e depois disso se necessário:

- i) converter um composto da fórmula (I) em um outro
- 5 composto da fórmula (I);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

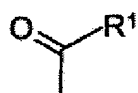
Ainda uma outra forma de realização da presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) em que X é CH, Y é CH, A é CH, D é NR⁴, e L é NR⁵ e R⁵ é H, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos, que compreende:

- a. reagir um composto da fórmula (VII) em que R'' é H, metila, etila, ou benzila



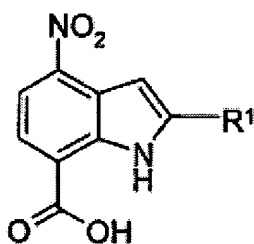
(VII)

com uma cetona da fórmula (VIII), em que R^1 é definido na fórmula (I)



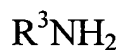
(VIII)

para produzir um indol da fórmula (IX)



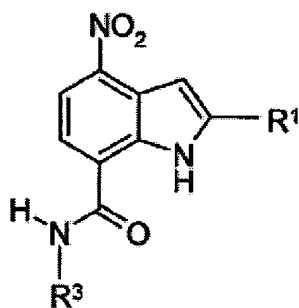
(IX);

b. reagir o indol da fórmula (IX) com uma amina da fórmula (X), em que R^3 é definido na fórmula (I)



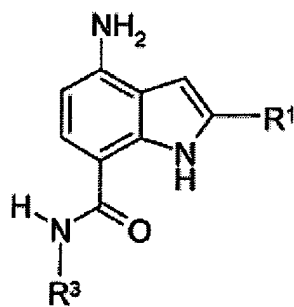
(X)

para produzir um composto da fórmula (XI)



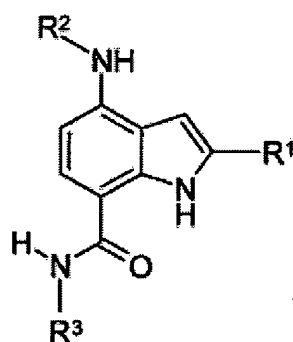
(XI);

c. reduzir o composto da fórmula (XI) para formar a amina da fórmula (XII)



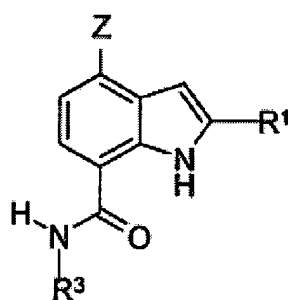
(XII); e.

d. reagir o composto da fórmula (XII) com o aldeído, cetona, ácido carboxílico ou cloreto de sulfonila apropriados de R^2 , em que R^2 é definido na fórmula (I) para formar um composto de acordo com fórmula (I) como é mostrado na fórmula (IC)



(IC);

5 ou alternativamente, reagir o composto da fórmula (XII) com nitrito de sódio e um haleto de cobre para formar um composto da fórmula (XIII), em que Z é halo, por exemplo, bromo, cloro ou iodo,



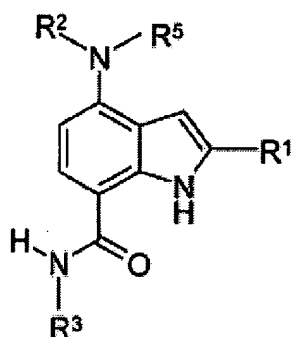
(XIII);

e. reagir um composto da fórmula (XIII) com uma amina da fórmula (III), em que R^2 e R^5 são como definidos na fórmula (I), na presença
10 de um catalisador, por exemplo, derivado de paládio ou cobre,



(III)

para produzir um composto de acordo com fórmula (I) como mostrado na fórmula (ID)



(ID)

d. e depois disso se necessário:

5 i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos da fórmula (IC) ou (ID).

10 Também será apreciado que em algumas das reações mencionadas mais acima e a seguir pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os exemplos onde a proteção é necessária ou desejável e os métodos adequados para a proteção são conhecidos àqueles habilitados na técnica. Os grupos de proteção

15 convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T.W. Green and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Edição, John Wiley and Sons, 1999). Deste modo, se os reagentes incluem os grupos tais como amino, carboxi ou hidróxi pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

20 Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcóxicarbonila, por exemplo um grupo metóxicarbonila, etóxicarbonila ou t-butoxicarbonila, um grupo

arilmetoxicarbonila, por exemplo benziloxicarbonila, ou um grupo aroila, por exemplo benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou um grupo

5 alcocixarbonila ou um grupo aroíla podem ser removidos por exemplo, através da hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um grupo t-butoxicarbonila pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou

10 fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila tal como um grupo benziloxicarbonila pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio-no-carbono, ou através do tratamento com um ácido de Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é,

15 por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido pelo tratamento com um alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo

20 benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variarão com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou um grupo aroíla podem ser removidos, por exemplo, através da hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de

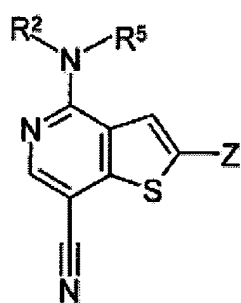
25 lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo através da hidrogenação em um catalisador tal como paládio-no-carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou etila

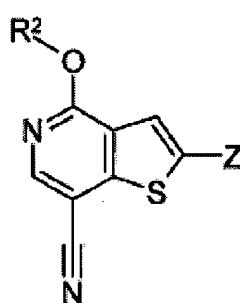
que pode ser removido, por exemplo, através da hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio, ou por exemplo um grupo t-butila que pode ser removido, por exemplo, através do tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, através da hidrogenação em um catalisador tal como paládio-no-carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer etapa conveniente na síntese usando as técnicas convencionais bem conhecidas na técnica química.

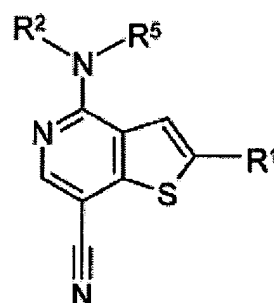
Em uma forma de realização adicional, a presente invenção é direcionada aos compostos das fórmulas (IV), (IV'), (VI), (VI'), (IX), (XI), (XII), e (XIII) precedentes úteis como intermediários na produção dos compostos de acordo com a fórmula (I).



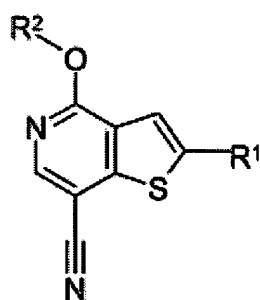
(IV)



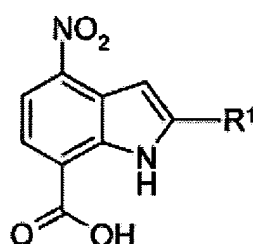
(IV')



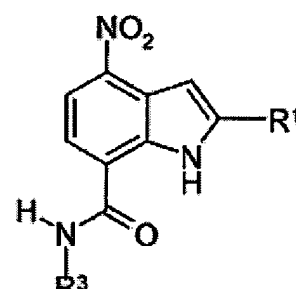
(VI)



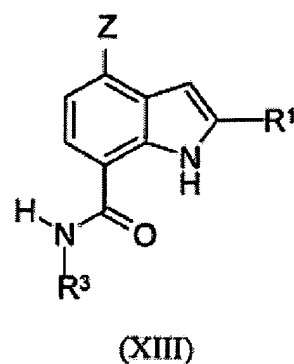
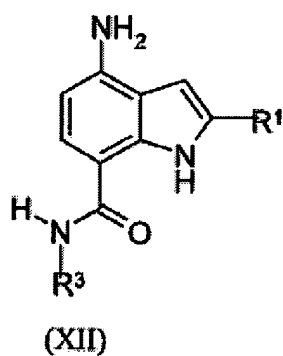
(VI')



(IX)

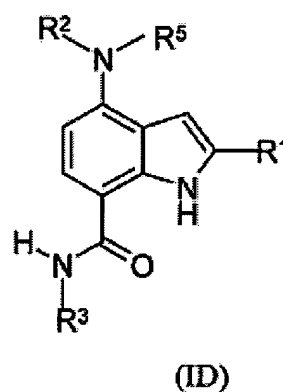
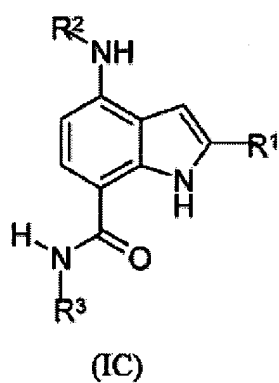
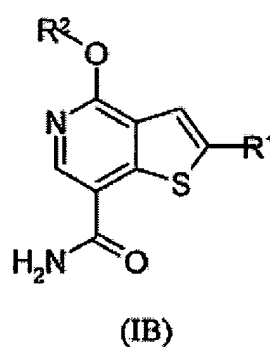
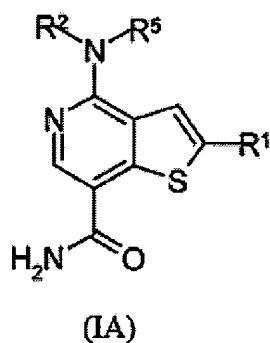


(XI)



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^5 são como definidos na fórmula (I), e Z é halo, por exemplo, bromo, cloro, e iodo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção é direcionada aos compostos da fórmula (I) como mostrado na fórmula (IA),
5 (IB), (IC), e (ID)



em que os grupos variáveis são como definidos na fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da
10 fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo junto com pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido mais acima para o uso como um medicamento.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção
5 fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na preparação de um medicamento.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o tratamento ou
10 profilaxia do câncer.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença neoplásica tal como carcinoma de mama, ovário, pulmão (incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de
15 célula não pequena e câncer bronquioalveolar), cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e pescoço, rins, fígado, tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais
20 como melanoma, mieloma múltiplo, fibrosarcoma e osteosarcoma, e tumores malignos no cérebro.

Ainda em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o tratamento ou
25 profilaxia de doenças proliferativas incluindo doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o uso na inibição da atividade de CHK1 cinase.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente
5 aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o uso na inibição da atividade de Pak cinase, por exemplo na inibição da atividade de Pak 1, Pak 2 ou Pak 4 cinase.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente
10 aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o uso na inibição da atividade de PDK1 cinase.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente
15 aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o uso na limitação da proliferação celular.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente
20 aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o uso na limitação da tumorigênese.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido mais acima para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal através da terapia.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção
25 fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso no tratamento ou profilaxia de distúrbios associados com o câncer.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo para o uso no tratamento ou profilaxia de doença neoplásica tal como carcinoma de mama, ovário, pulmão (incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena e câncer bronquioalveolar), cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e
5 pescoço, rins, fígado, tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais como melanoma, mieloma múltiplo, fibrosarcoma e osteosarcoma, e tumores malignos no cérebro.

10 Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso no tratamento ou profilaxia de doenças proliferativas incluindo doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares.

15 Em um outro aspecto da invenção é fornecido um composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como mais acima definido em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito inibitório de CHK1 cinase em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

20 Em um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como mais acima definido em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito inibitório de Pak cinase (por exemplo um efeito
25 inibitório de Pak 1, Pak 2 ou Pak 4 cinase) em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como mais acima definido em

associação com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito inibitório de PDK1 cinase em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

5 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como mais acima definido em associação com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

10 Em um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como mais acima definido em associação com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis para o uso no tratamento ou profilaxia de doenças proliferativas incluindo doenças
15 autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares em um animal de sangue quente tal como o ser humano.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de limitar a proliferação celular em um ser humano ou animal que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma
20 quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de limitar a tumorigênese em um ser humano ou animal que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade
25 terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de inibir a CHK1 cinase que compreende administrar a um animal ou a um ser humano em necessidade da dita inibição uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de inibir um Pak cinase (por exemplo um Pak 1, Pak 2 ou 5 Pak 4 cinase) que compreende administrar a um animal ou ser humano em necessidade da dita inibição uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de inibir a PDK1 cinase que compreende administrar a 10 um animal ou ser humano em necessidade da dita inibição uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de 15 câncer que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de tratamento de profilaxia do câncer que compreende administrar a 20 um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de 25 uma doença neoplástica tal como carcinoma de mama, ovário, pulmão (incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena e câncer bronquioalveolar), cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e pescoço, rins, fígado, tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros

tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais como melanoma, mieloma múltiplo, fibrosarcoma e osteosarcoma, e tumores malignos no cérebro.

5 Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de uma doença proliferativa tal como doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto
10 da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Uma forma de realização da presente invenção fornece um método de tratar o câncer administrando-se a um ser humano ou animal um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um agente anti-tumor.

15 Uma forma de realização da presente invenção fornece um método de tratar o câncer administrando-se a um ser humano ou animal um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um agente que danifica o DNA.

20 Uma forma de realização da presente invenção fornece um método para o tratamento de infecções associadas com câncer que compreende administrar a um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 Uma outra forma de realização da presente invenção fornece um método para o tratamento de profilaxia de infecções associadas com o câncer que compreende administrar a um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Como aqui usado, a frase “grupo de proteção” significa os

substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo de transformações químicas indesejadas. Os exemplos de tais grupos de proteção incluem os ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de álcoois, e acetais e cetais de aldeídos e cetonas respectivamente. O campo do grupo de proteção química foi revisto (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed.; Wiley: Nova Iorque, 1999).

Como aqui usado, “farmaceuticamente aceitável” é aqui utilizado para se referir àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do julgamento médico criterioso, adequados para o uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão benefício/risco razoável.

Como aqui usado, os “sais farmaceuticamente aceitáveis” se referem aos derivados dos compostos divulgados em que o composto parente é modificado tornando-se sais de ácido ou base destes. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácido minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais convencionais não tóxicos ou os sais de amônio quaternário do composto parente formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, maléico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e

outros.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parente que contém uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. No geral, tais
5 sais podem ser preparados reagindo-se as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; no geral, um meio não aquoso como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila é preferido. As listas de sais adequados são
10 encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, divulgação a qual é aqui incorporada por referência.

Um "composto estável" e uma "estrutura estável" são intencionados a indicar um composto que seja suficientemente robusto para
15 sobreviver a isolação a um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

O tratamento anticâncer aqui definido pode ser aplicado como uma terapia isolada ou pode envolver, além do composto da invenção, uma cirurgia convencional e/ou radioterapia e/ou quimioterapia. Tal quimioterapia
20 pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumor:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e combinações destes, como usado na oncologia médica, tais como agentes alquilantes ou platinantes (por exemplo cis-platina, carboplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfan e
25 nitrosouréias); antimetabólitos (por exemplo gencitabina e fludarabina, bem como antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiuréia); antibióticos anti-tumor (por exemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C,

dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo alcalóides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides como taxol e taxotere); e inibidores de topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecano, irinotecano e camptotecina);

ii) agentes citoestáticos tais como antiestrógenos (por exemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), infra reguladores do receptor de estrogênio (por exemplo fulvestrano), anti-andrógenos (por exemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo goserelina, leuprorelina e buserelina), progestogênios (por exemplo acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase tais como finasterida;

iii) agentes que inibem a invasão da célula cancerosa (por exemplo inibidores de metaloproteinase como marimastat e inibidores da função receptora do ativador de urocinase de plasminogênio);

iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo tais inibidores incluem os anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor do fator de crescimento (por exemplo o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin[®]] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inibidores da farnesil transferase, inibidores da tirosina cinase e inibidores da serina/treonina cinase, por exemplo inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo inibidores da família da tirosina cinase EGFR tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exemplo inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaquetas e por exemplo inibidores da família do fator de crescimento de hepatócito;

v) agentes anti-angiogênicos tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento vascular endotelial, (por exemplo o anticorpo do fator de crescimento de célula endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin[®]], os compostos tais como aqueles divulgados nos Pedidos de Patente Internacionais WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e os compostos que trabalham através de outros mecanismos (por exemplo linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e angiostatina);

vi) agentes que danificam o sistema vascular tais como Combretastatina A4 e os compostos divulgados nos Pedidos de Patente Internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

vii) terapias de anti-sentido, por exemplo aquelas que são direcionadas aos alvos listados acima, tais como ISIS 2503, um anti-ras anti-sentido;

viii) os métodos de terapia de gene, incluindo por exemplo métodos para substituir genes aberrantes tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrantes, métodos de GDEPT (terapia de pró medicamento de enzima direcionada ao gene) tais como aqueles usando citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima de nitrorredutase bacteriana e métodos para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia tais como a terapia de gene de resistência a medicamento múltiplo; e

ix) métodos de imunoterapia, incluindo por exemplo métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células de tumor do paciente, tais como transfecção com citocinas tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago, métodos para diminuir a anergia de célula T, métodos de usar células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas com citocina, métodos usando linhagens de célula de tumor transfectadas com citocina e métodos usando anticorpos anti-idiotípicos.

Tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tais produtos de combinação utilizam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem descrita mais acima e o outro agente farmacêuticamente ativo dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados de forma oral, parenteral, bucal, vaginal, retal, por inalação, insuflação, de modo sublingual, intramuscular, subcutâneo, tópico, intranasal, intraperitoneal, intratorácico, intravenoso, epidural, intratecal, intracerebroventricularmente e através de injeção nas juntas.

A dosagem dependerá da via de administração, da severidade da doença, idade e peso do paciente e outros normalmente considerados pelo médico atendente, quando determinando o regime e nível de dosagem individuais o quanto mais apropriado para um paciente em particular.

Uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção para o uso na terapia da infecção é uma quantidade suficiente para aliviar sintomaticamente em um animal de sangue quente, particularmente um ser humano os sintomas da infecção, para diminuir a progressão da infecção, ou para reduzir em pacientes com sintomas de infecção o risco de piorar.

Para preparar as composições farmacêuticas a partir dos compostos desta invenção, os carreadores inertes farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações de forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersáveis, cápsulas, e supositórios.

Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias, que também podem agir como diluentes, agentes de sabor, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, ou agentes desintegrantes de tablete; estes também podem ser um material encapsulante.

Nos pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Nos tabletes, o

componente ativo é misturado com o carreador tendo as propriedades aglutinantes necessárias em proporções adequadas e compactado em uma forma e tamanho desejados.

Para preparar as composições de supositórios, uma cera de
 5 baixa fusão tal como uma mistura de glícerídeos de ácido graxo e manteiga de cacau é primeiro fundida e o ingrediente ativo é dispersado neste através de, por exemplo, agitação. A mistura homogênea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada resfriar e solidificar.

Os carreadores adequados incluem carbonato de magnésio,
 10 estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau, e outros.

Alguns dos compostos da presente invenção são capazes de formar sais com vários ácidos e bases inorgânicos e orgânicos e tais sais
 15 também estão dentro do escopo desta invenção. Os exemplos de tais sais de adição de ácido incluem acetato, adipato, ascorbato, benzoato, benzenossulfonato, bicarbonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, sulfamato de cicloexila, dietileno-diamina, etanossulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemissulfato, 2-
 20 hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanossulfonato, meglumina, 2-naftalenossulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfate, difosfate, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartarato, tosilato (p-
 25 toluenossulfonato), trifluoroacetato, e undecanoato. Os sais de base incluem os sais de amônio, sais de metal alcalino tais como os sais de sódio, lítio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de alumínio, cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas tais como sais de dicicloexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina,

ornitina, e assim por diante. Além disso, os grupos que contêm nitrogênio básicos podem ser quaternizados com tais agentes como: haletos de alquila inferiores, tais como haleto de metila, etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila como dimetila, dietila, dibutila; sulfatos de diamila; haletos de cadeia longa tais como decila, laurila, miristila e haletos de estearila; haletos de arquila como brometo de benzila e outros. Os sais fisiologicamente aceitáveis não tóxicos, são preferidos, embora outros sais também são úteis, tais como em isolar e purificar o produto.

Os sais podem ser formados através de meios convencionais, tais como reagindo-se a forma de base livre do produto com um ou mais equivalentes do ácido apropriado em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel, ou em um solvente tal como água, que é removido no vácuo ou secando-se por congelamento ou trocando-se os ânions de um sal existente por um outro ânion ou uma resina de troca de íons adequada .

De modo a usar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o tratamento terapêutico (incluindo o tratamento de profilaxia) de mamíferos incluindo os seres humanos, este é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica.

Além dos compostos da presente invenção, a composição farmacêutica desta invenção também pode conter, ou se co-administrada (de modo simultâneo ou seqüencial) com, um ou mais agentes farmacológicos de valor no tratamento de umas ou mais condições de doença aqui referidas.

O termo composição é intencionado a incluir a formulação do componente ativo ou um sal farmaceuticamente aceitável com um carreador farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, esta invenção pode ser formulada por meios conhecidos na técnica na forma de, por exemplo, tabletes, cápsulas, soluções aquosas ou oleosas, suspensões, emulsões, cremes, ungüentos, géis, pulverizadores nasais, supositórios, pós finamente divididos ou aerossóis ou

nebulizadores para inalação, e para o uso parenteral (incluindo intravenoso, intramuscular ou infusão) soluções ou suspensões estéreis aquosas ou oleosas ou emulsões estéreis.

5 As composições de forma líquida incluem as soluções, suspensões, e emulsões. As soluções de água estéril ou água-propileno glicol dos compostos ativos podem ser mencionadas como um exemplo de preparações líquidas adequadas para a administração parenteral. As composições líquidas também podem ser formuladas em solução em uma solução de polietileno glicol aquosa. As soluções aquosas para a
10 administração oral podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionado os corantes, agentes de sabor, estabilizantes, e agentes de engrossamento adequados como desejado. As suspensões aquosas para o uso oral podem ser feitas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água junto com um material viscoso tal como gomas naturais
15 sintéticas, resinas, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, e outros agentes de suspensão conhecidos na técnica da formulação farmacêutica.

As composições farmacêuticas podem estar na forma única de dosagem. Em tal forma, a composição é dividida em doses únicas que contém as quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem única
20 pode ser uma preparação acondicionada, condicionamento o qual contém quantidades separadas das preparações, por exemplo, tabletes, cápsulas, e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de dosagem única também pode ser uma cápsula ou tablete por si só, ou pode ser o número apropriado de qualquer um destas formas embaladas.

25 Os compostos da fórmula (I) apresentaram inibir o ponto de checagem da atividade cinase *in vitro*. Os inibidores do ponto de checagem de cinase mostraram permitir o progresso inapropriado das células para a metáfase da mitose levando à apoptose das células afetadas, e deste modo a ter efeitos anti-proliferativos. Os compostos da fórmula (I) também

mostraram inibir a atividade de Pak cinase e PDK1 cinase *in vitro*. Deste modo é acreditado que os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para o tratamento de doença neoplásica como descrito acima. Além disso, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis também são esperados ser úteis para o tratamento de outras doenças proliferativas e outras doenças como descrito acima. É esperado que os compostos da fórmula (I) seriam mais provavelmente usados em combinação com uma ampla faixa de agentes que danificam o DNA mas também podem ser usados como um agente único ou em combinação com um outro agente anti-tumor como descrito acima

No geral, os compostos da fórmula (I) foram identificados em um ou mais dos ensaios descritos abaixo como tendo um valor IC_{50} ou EC_{50} de 100 micromolares ou menos. Por exemplo, no ponto de checagem do ensaio de Cinase 1 descrito abaixo o composto do exemplo 5 tem o valor IC_{50} de 0,016 μM , o exemplo 16 tem um valor IC_{50} de 0,55 μM e o composto do exemplo 157 tem um valor IC_{50} de 0,15 μM . por via de exemplos adicionais, o composto do exemplo 10 tem um valor IC_{50} de 0,73 μM no ensaio de enzima Pak 1 e um valor IC_{50} de 0,14 μM no ensaio de enzima Pak 4; o mesmo composto tem um valor IC_{50} de 0,35 μM no ensaio de enzima PDK 1. O composto do exemplo 14 tem um valor IC_{50} de 0,60 μM no ensaio de enzima Pak 1 e um valor IC_{50} de 0,10 μM no ensaio de enzima Pak 4; o mesmo composto tem um valor IC_{50} de 0,16 μM no ensaio de enzima PDK 1.

Ensaio para Medir a Inibição e os Efeitos do Ponto de Checagem da Cinase 1

Ensaio do Ponto de Checagem da Cinase 1: Este ensaio *in vitro* mede a inibição da CHK1 cinase pelos compostos. O domínio de cinase é expressado em baculovírus e purificado pelo rótulo GST. A proteína purificada e o substrato de peptídeo biotinilado (Cdc25C) é depois usado em um Ensaio de Proximidade de Cintilação automatizado de 384 reservatórios

(SPA). Especificamente, o peptídeo, a enzima e o tampão de reação são misturados e aliquoteada em uma placa de 384 reservatórios que contém séries de diluição de compostos e controles. ATP frio e quente são depois adicionados para iniciar a reação. Depois de 2 horas, uma pasta fluida de pérola de SPA, CsCl₂ e EDTA são adicionados para interromper a reação e capturar o peptídeo biotinilado. As placas são depois contadas em um Topcount. Os dados são analisados e IC₅₀s determinadas para os compostos individuais.

Ensaio de Anulação: Este ensaio celular mede a capacidade de inibidores de CHK1 para anular o ponto de checagem G2/M induzido por dano ao DNA. Os compostos ativos contra a enzima (< 2 uM) são testados no ensaio celular. Em resumo, as células HT29 (linhagem de célula de câncer colônico, nula em p53) são plaqueadas em placas de 96 reservatórios no dia 1. No dia seguinte, as células são tratadas com camptotecina por 2 horas para induzir dano ao DNA. Depois de 2 horas, a camptotecina é removida e as células são tratadas por mais 18 horas com composto de teste e nocodazol, um veneno de fuso que aprisiona em células na mitose que anula o ponto de checagem. As células são depois fixadas com formaldeído, tingidas quanto a presença de fosfoistona H3, um marcador específico para a mitose e rotuladas com pigmento Hoechst de modo que a quantidade de células possa ser medida. As placas são escaneadas usando o protocolo do Índice Mitótico no Array Scan (Cellomics). Como um controle positivo para a anulação, 4 mM de cafeína são usados. Os compostos são testados em uma resposta de dose de 12 pontos em triplicata. Os dados são analisados e as EC₅₀s determinadas para compostos individuais.

Ensaio para Medir a Inibição da Cinase Pak:

(a) Ensaio de Enzima Pak1 *In Vitro*

O ensaio usou a tecnologia do Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) (Antonsson *et al.*, Analytical Biochemistry, 1999, 267: 294-

299) para determinar a capacidade de compostos de teste para inibir a fosforilação pelo Pak1 recombinante. A proteína Pak1 de tamanho natural é expressada na *E. coli* como uma fusão GST e purificada usando o rótulo GST usando técnicas de purificação padrão.

5 Os compostos de teste foram preparados como soluções de estoque de 10 mM em DMSO e diluídos em água como requerido para dar uma faixa de concentrações de ensaio finais. As alíquotas (5 µl) de cada diluição de composto foram colocadas em um reservatório de uma placa de poliestireno de fundo branco plano de 384 reservatórios Matrix (Catálogo Nº 10 4316). Uma mistura de 20 µl de enzima Pak1 purificada recombinante (30 nM), 3 µM de substrato de peptídeo biotinilado (Biotina-Ahx-Lys-Lys-Glu-Gln-Ser-Lys-Arg-Ser-Thr-Met-Val-Gly-Thr-Pro-Tyr-Trp-Met-Ala-Pro-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), trifosfato de adenosina (ATP; 3 µM), trifosfato de adenosina rotulado com ³³P (³³P-ATP; 33 nCi/reservatório) e uma solução 15 tampão [que compreende tampão de Tris-HCl pH 7,5 (50 mM), EGTA (0,1 mM), albumina sérica bovina (0,1 mg/ml), ditioneitol (DTT; 5 mM) e acetato de magnésio (10 mM)] foi incubado na temperatura ambiente por 120 minutos.

Os reservatórios de controle que produziram um sinal máximo 20 correspondente à atividade de enzima máxima foram criados usando-se 5 % de DMSO ao invés de composto de teste. Os reservatórios de controle que produziram um sinal mínimo correspondente à enzima totalmente inibida foram criadas pela adição de EDTA (62,5 mM) em 5 % de DMSO ao invés do composto de teste. Estas soluções de ensaio também foram incubadas por 120 25 minutos na temperatura ambiente.

Cada reação foi interrompida e o peptídeo biotinilado capturado pela adição de 30 µl de uma mistura de pasta fluida de pérola PVT SPA revestida com Estreptavidina (Amersham Biosciences, Catálogo Nº RPQ0205; 250 µg/reservatório) em 50 mM de tampão Tris-HCl pH 7,5 que

contém 0,05 % de azida de sódio seguida pela adição de 30 µl de cloreto de cézio 2,83 M (concentração de ensaio final de 1 M). as placas são depois deixadas por 2 horas na bancada antes de serem contadas em um TopCount.

O peptídeo biotinilado fosforilado radiorrotulado é formado *in situ* como um resultado da fosforilação mediada por Pak1. As pérolas SPA contêm um cintilante que pode ser estimulado a emitir luz. Esta estimulação apenas ocorre quando um peptídeo fosforilado radiorrotulado é ligado à superfície da pérola de SPA revestida com estreptavidina causando a emissão de luz azul que pode ser medida em um contador de cintilação. Consequentemente, a presença de atividade de Pak1 cinase resulta em um sinal de ensaio. Na presença de um inibidor da Pak1 cinase, a intensidade do sinal é reduzida.

A inibição da enzima Pak1 para um dado composto de teste foi expressada como um valor IC₅₀.

(b) Ensaio de Enzima Pak2 *In Vitro*

O ensaio usou a tecnologia do Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) (Antonsson *et al.*, Analytical Biochemistry, 1999, 267: 294-299) para determinar a capacidade de compostos de teste para inibir a fosforilação pelo Pak2 recombinante. A proteína Pak2 de tamanho natural rotulada com His₆ no terminal N e terminal C foi expressada na *E. coli* e purificada usando Ni²⁺NTA-agarose.

Os compostos de teste foram preparados como soluções de estoque de 10 mM em DMSO e diluídos em água como requerido para dar uma faixa de concentrações de ensaio finais. As alíquotas (5 µl) de cada diluição de composto foram colocadas em um reservatório de uma placa de poliestireno de fundo branco plano de 384 reservatórios Matrix (Catálogo Nº 4316). Uma mistura de 20 µl de enzima Pak2 purificada recombinante (15 ng), 1 µM de substrato de peptídeo biotinilado (Biotina-Ahx-Lys-Lys-Glu-Gln-Ser-Lys-Arg-Ser-Thr-Met-Val-Gly-Thr-Pro-Tyr-Trp-Met-Ala-Pro-Glu-

NH₂; Bachem UK Ltd), trifosfato de adenosina (ATP; 2 μ M), trifosfato de adenosina rotulado com ³³P (³³P-ATP; 33 nCi/reservatório) e uma solução tampão [que compreende tampão Tris-HCl pH 7,5 (50 mM), EGTA (0,1 mM), albumina sérica bovina (0,1 mg/ml), ditioneitol (DTT; 5 mM) e acetato de magnésio (10 mM)] foram incubados na temperatura ambiente por 120 minutos.

Os reservatórios de controle que produziram um sinal máximo correspondente à atividade de enzima máxima foram criados usando-se 5 % de DMSO ao invés de composto de teste. Os reservatórios de controle que produziram um sinal mínimo correspondente à enzima totalmente inibida foram criados pela adição de EDTA (62,5 mM) em 5 % de DMSO ao invés de composto de teste. Estas soluções de ensaio também foram incubadas por 120 minutos na temperatura ambiente.

Cada reação foi interrompida e o peptídeo biotinilado capturado pela adição de 30 μ l de uma mistura de Pasta fluida de pérola PVT SPA revestida com Estreptavidina (Amersham Biosciences, Catálogo Nº RPQ0205; 250 μ g/reservatório) em 50 mM de tampão de Tris-HCl pH 7,5 que contém 0,05 % de azida de sódio seguida pela adição de 30 μ l de cloreto de cézio 2,83 M (concentração de ensaio final de 1 M). as placas são depois deixadas por 2 horas na bancada antes de serem contadas em um TopCount.

O peptídeo biotinilado fosforilado radiorrotulado é formado *in situ* como um resultado da fosforilação mediada por Pak2. As pérolas de SPA contêm um cintilante que pode ser estimulado a emitir luz. Esta estimulação ocorre apenas quando um peptídeo fosforilado radiorrotulado é ligado à superfície da pérola de SPA revestida com Estreptavidina causando a emissão de luz azul que pode ser medida em um contador de cintilação. Consequentemente, a presença de atividade de Pak2 cinase resulta em um sinal de ensaio. Na presença de um inibidor de Pak2 cinase, a intensidade de sinal é reduzida.

A inibição da enzima Pak2 para um dado composto de teste foi expressado como um valor IC₅₀.

(c) Ensaio de Enzima Pak4 *In Vitro*

O ensaio usou a tecnologia do Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) (Antonsson *et al.*, Analytical Biochemistry, 1999, 267: 294-299) para determinar a capacidade dos compostos de teste para inibir a fosforilação por Pak4 recombinante. O domínio de cinase de Pak4 (aminoácidos de 291 a 591) é expressado na *E. coli* como uma fusão de GST e purificado usando o rótulo de GST usando técnicas de purificação padrão.

Os compostos de teste foram preparados como soluções de estoque de 10 mM em DMSO e diluídos em água como requerido para dar uma faixa de concentrações de ensaio final. As alíquotas (5 µl) de cada diluição de composto foram colocadas em um reservatório de uma placa de poliestireno de fundo branco plano de 384 reservatórios Matrix (Catálogo Nº 4316). Uma mistura de 20 µl de enzima Pak4 recombinante purificada (10 nM), 1 µM de substrato de peptídeo biotinilado (Biotina-Ahx-Lys-Lys-Glu-Val-Pro-Arg-Arg-Lys-Ser-Leu-Val-Gly-Thr-Pro-Tyr-Trp-Met-Ala-Pro-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), trifosfato de adenosina (ATP; 2 µM), trifosfato de adenosina rotulado com ³³P (³³P-ATP; 33 nCi/reservatório) e uma solução tampão [que compreende tampão Tris-HCl pH 7,5 (50 mM), EGTA (0,1 mM), albumina sérica bovina (0,1 mg/ml), ditioneitol (DTT; 5 mM) e acetato de magnésio (10 mM)] foi incubada na temperatura ambiente por 120 minutos.

Os reservatórios de controle que produziram um sinal máximo correspondente à atividade de enzima máxima foram criados usando-se 5 % de DMSO ao invés de composto de teste. Os reservatórios de controle que produziram um sinal mínimo correspondente à enzima totalmente inibida foram criados pela adição de EDTA (62,5 mM) em 5 % de DMSO ao invés de composto de teste. Estas soluções de ensaio também foram incubadas por 120

minutos na temperatura ambiente.

Cada reação foi interrompida e o peptídeo biotinilado capturado pela adição de 30 µl de uma mistura de pasta fluida de pérola PVT SPA revestida com Estreptavidina (Amersham Biosciences, Catálogo Nº RPQ0205; 250 µg/reservatório) em 50 mM de tampão Tris-HCl pH 7,5 que contém 0,05 % de azida de sódio seguida pela adição de 30 µl de cloreto de cério 2,83 M (concentração de ensaio final de 1 M). as placas são depois deixadas por 2 horas na bancada antes de serem contadas em um TopCount.

O peptídeo fosforilado radiorrotulado biotinilado é formado *in situ* como um resultado da fosforilação mediada por Pak4. As pérolas de SPA contém um cintilante que pode ser estimulado a emitir luz. Esta estimulação ocorre apenas quando um peptídeo fosforilado radiorrotulado é ligado à superfície da pérola de SPA revestida com Estreptavidina causando a emissão de luz azul que pode ser medida em um contador de cintilação. Consequentemente, a presença da atividade de Pak4 cinase resulta em um sinal de ensaio. Na presença de um inibidor da Pak4 cinase, a intensidade de sinal é reduzida.

A inibição da enzima de Pak4 para um dado composto de teste foi expressada como um valor de IC₅₀. A atividade típica dos compostos está na faixa de 10 nM a 20 µM.

Ensaio para medir a Inibição da PDK1 Cinase:

(a) Ensaio da enzima de PDK1:

O ensaio utilizou a tecnologia Alphascreen (Ullman, EF, *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pp. 5426-5430, 1994) para medir a capacidade dos compostos para inibir a atividade da enzima PDK1. A enzima PDK1 rotulada com 6His foi expressada em células de inseto e purificada usando pérolas de NiNTA e metodologia de purificação de proteína convencional.

Os compostos de teste foram preparados como soluções de

estoque de 10 mM em DMSO e diluídos em água como requerido para dar uma faixa de concentrações de ensaio finais. Alíquotas de 2 µl dos compostos foram dispensadas em placas de 384 reservatórios de volume baixo de Bio-One Greiner (Catálogo Nº 784075). Para o ensaio de atividade, a cada reservatório foram adicionados 5 µl de uma mistura de 48 nM de peptídeo nativo (Biotina-Ahx-Ile-Lys-Asp-Gly-Ala-Thr-Met-Lys-Thr-Phe-Cys-Gly-Thr-Pro-Glu-Tyr-Leu-Ala-Pro-Glu-Val-Arg-Arg-Glu-Pro-Arg-Ile-Leu-Ser-Glu-Glu-Glu-Gln-Glu-Met-Phe-Arg-Asp-Phe-Asp-Tyr-Ile-Ala-Asp-Trp-NH₂, Bachem UK Ltd) e 12 µM de trifosfato de adenosina (ATP) em tampão de reação que compreende Tris-HCl pH 7,4 (60 mM), acetato de magnésio (12 mM), EGTA (120 µM), DTT (1,2 mM) e albumina sérica bovina (0,12 mg/ml). A reação foi iniciada pela adição de 5 µl de uma solução recém preparada que contém 20 ng/ml de proteína PDK1 recombinante purificada em tampão de reação e incubada na temperatura ambiente por 45 minutos.

Cada reação foi interrompida pela adição de 5 µl de uma solução que contém Tris-HCl pH 7.4 (50 mM), albumina sérica bovina (1 mg/ml), EDTA (90 mM), anticorpo anti-fosfo Akt T308, R&D Systems, Catálogo Nº RF8871, (200 ng/ml), pérola doadora de estreptavidina Alphascreen, Perkin Elmer Catálogo nº 6760002B (30 µg/ml) e pérola aceitadora de Proteína A Alphascreen, Perkin Elmer Catálogo nº 6760137R (30 µg/ml). As placas foram depois seladas e incubadas durante a noite em condições de luz baixa antes de serem lidas em uma leitora de placa Envision (Perkin Elmer).

Os compostos também foram testados em um ensaio de artefato usando condições similares ao ensaio de atividade mas na presença de 2 nM de peptídeo fosforilado [Biotina-Ahx-Ile-Lys-Asp-Gly-Ala-Thr-Met-Lys-(p)Thr-Phe-Cys-Gly-Thr-Pro-Glu-Tyr-Leu-Ala-Pro-Glu-Val-Arg-Arg-Glu-Pro-Arg-Ile-Leu-Ser-Glu-Glu-Glu-Gln-Glu-Met-Phe-Arg-Asp-Phe-Asp-Tyr-Ile-Ala-Asp-Trp-NH₂, Bachem UK Ltd) e 18 nM de peptídeo nativo.

Os reservatórios de controle que produziram um sinal máximo correspondente à atividade de enzima máxima foram criados usando-se 6 % de DMSO ao invés de composto de teste. Os reservatórios de controle que produziram um sinal mínimo foram criados pela adição de EDTA (0,5 M) para o ensaio de atividade ou pela adição de 1,008 mM de azul de Coomassie para o ensaio de artefato ao invés de composto de teste.

O peptídeo biotinilado fosforilado é formado pela atividade de PDK1 no ensaio de atividade e é subsequentemente ligado pelo anticorpo anti-fosfo Akt T308. Este complexo é depois capturado tanto pela pérola doadora de estreptavidina por intermédio da sua interação com biotina, quanto pela pérola aceitadora de Proteína A por intermédio da sua interação com o anticorpo. A proximidade das pérolas doadora e aceitadora agora possibilita a transferência de oxigênio singlete da pérola doadora pela excitação a 680 nm para a pérola aceitadora causando a emissão de 520 a 620 nm. A intensidade de sinal é proporcional à atividade da enzima de PDK1 dentro da faixa linear do ensaio. Por este motivo a presença de inibidores da atividade de PDK1 diminuirá a emissão de 520 a 620 nm.

A atividade inibidora de PDK1 foi relatada como um valor de IC_{50} de medições em duplicata.

(b) Ensaio de célula PDK1:

Como parte da via PI3K, Akt é um substrato independente da bolsa PIF de PDK e a fosforilação de T308 em Akt1 fornece uma medição direta da atividade de PDK1 celular. Os tipos de célula com mutações da via de PI3K (por exemplo, PTEN, PI3K) podem ser utilizados em um ensaio para evitar a necessidade de estimular ou maximizar no fluxo da via. O ensaio de célula utiliza um anticorpo fosfo específico para detectar a fosforilação de Akt1 em T308.

A linhagem de célula de adenocarcinoma de mama, as células MDA-MB-468 (nulas em PTEN) foram semeadas em placas de 96

reservatórios (Packard Viewplates, Perkin Elmer Catálogo Nº 1450-573) a uma densidade de 10^4 células por reservatório em 90 μ l e cultivadas durante a noite a 37° C, 5 % de CO₂. Os compostos de teste foram preparados como soluções de estoque de 10 mM em DMSO e diluídos em meio de célula
5 como requerido para dar uma faixa de concentrações de ensaio finais, 10 μ l de composto foram depois adicionados a cada reservatório e as células incubadas por 2 horas a 37° C, 5 % de CO₂. As células foram depois fixadas pela adição de 20 μ l de formaldeído a 10 % em solução salina tamponada com fosfato (PBS) a cada reservatório e incubando por 20 minutos na
10 temperatura ambiente. Seguindo a remoção do meio e fixação, as células foram lavadas com 100 μ l de PBS, 0,05 % de polissorbato e depois permeabilizadas pela adição de 100 μ l de PBS, 0,5 % de Tween 20 e incubados na temperatura ambiente por 10 minutos. Depois da remoção de tampão de permeabilização, as células foram tingidas quanto a presença de
15 fosfoAkt1 T308, fosfoAkt2 T309 e fosfoAkt3 T305.

Em resumo as células foram incubadas na temperatura ambiente em 100 μ l de tampão de bloqueio (PBS, 0,05 % de Tween 20, 5 % de BSA) por 1 hora e depois tingido durante a noite a 4° C com 40 μ l por reservatório de solução de anticorpo anti-fosfo Akt T308 (Cell Signalling
20 Technologies, Catálogo Nº 4056) diluído 1/1000 em tampão de bloqueio. A seguir de 3 lavagens com 250 μ l de PBS, 0,05 % de Tween 20, as células foram tingidas por 1 h na temperatura ambiente com 40 μ l de uma solução que contém uma diluição 1/1000 de conjugado de IgG anti-coelho de cabra (H+L)/Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Catálogo Nº A11008) em tampão
25 de bloqueio. Depois de mais 3 lavagens em 250 μ l de PBS, 0,05 % de Tween 20, 100 μ l de PBS, 0,05 % de polissorbato, 1 μ M de iodeto de propídio foi adicionado e as placas lidas em uma leitora de placa Acumen Explorer (TTP Labtech).

Todas as medições foram realizadas em duplicata e o sinal

quantificado usado para estimar os valores IC_{50} para os compostos. O efeito sobre a quantidade de célula foi monitorado usando o tingimento com iodeto de propídio.

Síntese

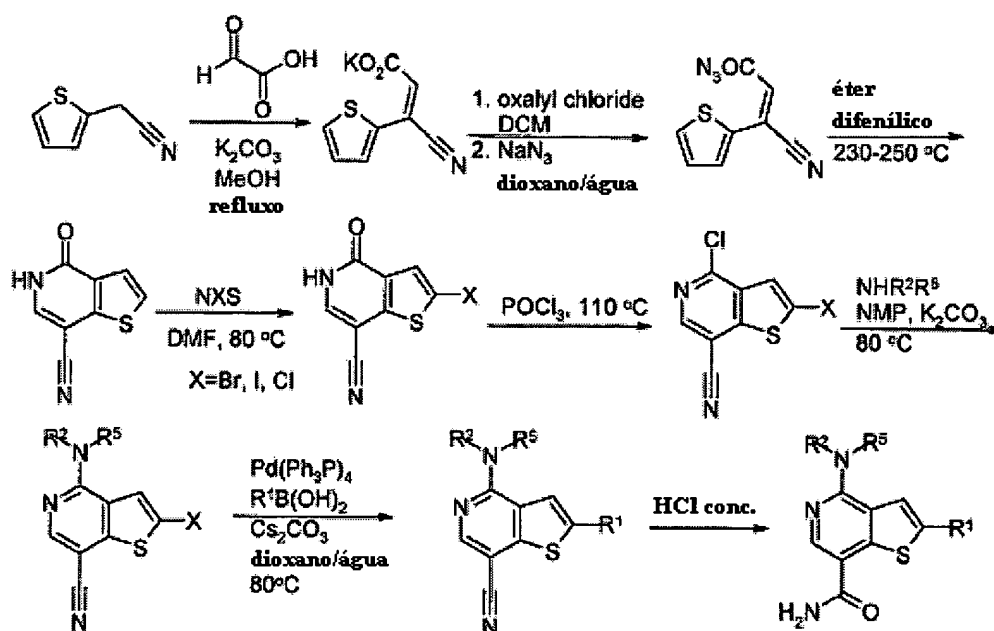
5 Os compostos da presente invenção podem ser preparados em vários modos bem conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica. Mais especificamente, os novos compostos desta invenção podem ser preparados usando as reações e técnicas aqui descritas. Na descrição dos métodos sintéticos descritos abaixo, deve ser entendido que todas as
10 condições de reação propostas, incluindo a escolha de solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração do experimento e procedimentos de trabalho, são escolhidos para serem as condições padrão para aquela reação. É entendido por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula deve ser compatível
15 com os reagentes e reações propostas. Tais restrições aos substituintes, que não são compatíveis com as condições de reação, estarão evidentes a uma pessoa habilitada na técnica e então métodos alternativos devem ser usados.

A menos que de outro modo estabelecido, os materiais de partida para os exemplos aqui contidos são comercialmente disponíveis ou
20 são facilmente preparados pelos métodos padrão a partir de materiais conhecidos. Os procedimentos gerais para sintetizar os compostos da invenção são como segue: Os compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados a partir de métodos sintéticos gerais descritos abaixo nos Esquemas de 1 a 10. Um método geral para a síntese de compostos de
25 tienopiridina da fórmula (I) está descrito no Esquema 1. As nitrilas substituídas com grupos arila podem ser condensadas com ácido glioxílico em uma maneira do tipo Knoevenagel para dar carboxilatos insaturados. A geração do cloreto ácido seguido pela reação com azida de sódio produz uma acil azida. O rearranjo de Curtius da acil azida seguido pela ciclização eletrofílica

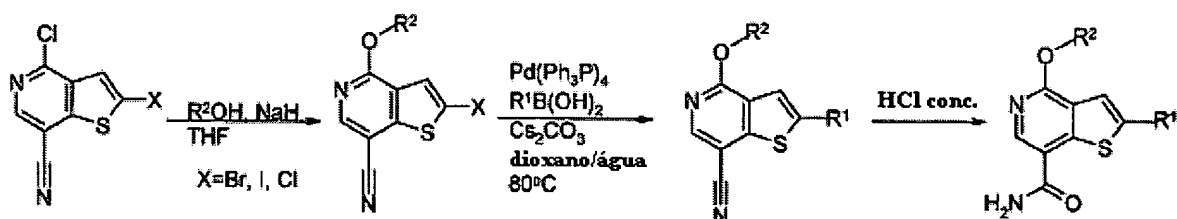
do anel de tiofeno dá a tienopiridona usando temperaturas muito altas. A posição 5 do anel de tiofeno pode ser depois seletivamente bromada ou iodada pela escolha da reação com N-bromo- ou iodo- succinimida. A desidratação e aromatização usando oxicloreto de fósforo produz um intermediário de

5 cloropiridina, que pode sofrer o deslocamento nucleofílico pela reação de uma amina com carbonato de potássio em NMP. Alternativamente, o intermediário de cloropiridina pode reagir com nucleófilos de oxigênio ou enxofre para dar os ésteres arílicos ou sulfetos correspondentes (Esquema 2). As bromo- ou iodo- tienopiridinas resultantes podem reagir em reações de Suzuki mediadas

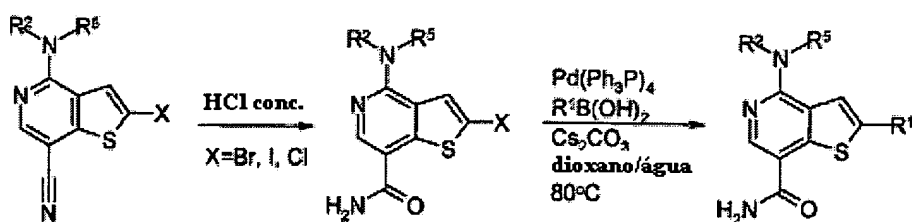
10 por Pd com ácidos ou ésteres borônicos sob condições de ligação padrão. As tienopiridino carboxamidas desejadas podem ser finalmente geradas pela hidrólise parcial da nitrila usando ácido clorídrico concentrado ou PPA. Uma modificação para a síntese, mostrada no Esquema 3, possibilita a hidrólise antes da Ligação de Suzuki.



Esquema 1

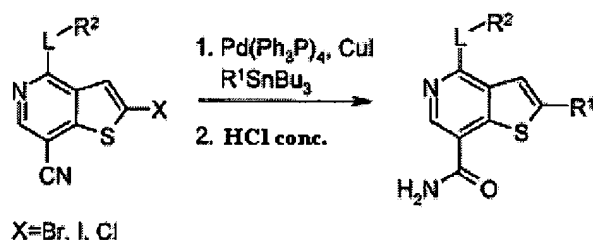


Esquema 2

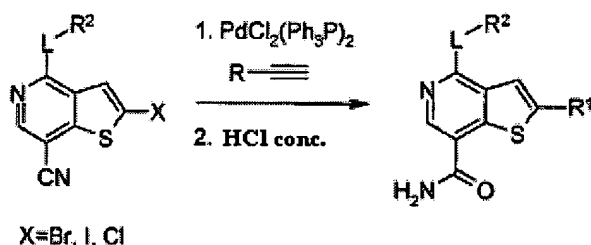


Esquema 3

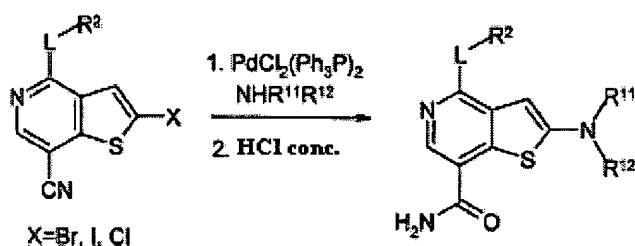
As bromo, cloro ou iodo- tienopiridinas dos Esquemas 1 a 3 também podem ser usadas em outras reações de ligação mediadas por Pd tais como as Ligações de Stille com arilestananos (Esquema 4), Ligações de Sonogashiri com alquinos (Esquema 5), e Aminações de Buchwald (Esquema 6) para formar compostos da fórmula (I).



Esquema 4



Esquema 5

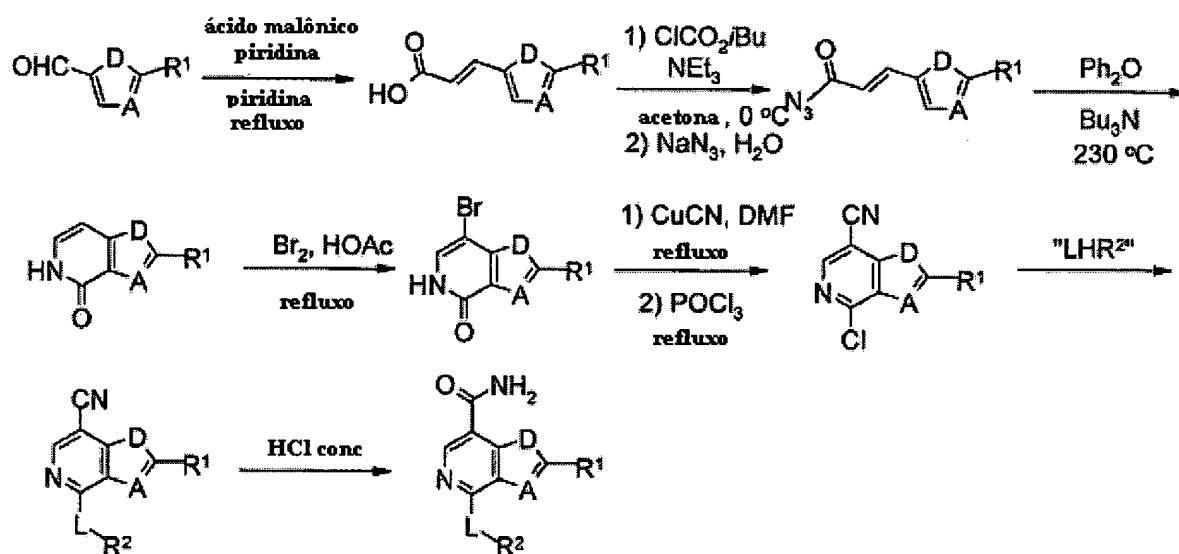


Esquema 6

Outros compostos heterocíclicos da fórmula (I) podem ser gerados usando a via sintética alternativa esboçada no Esquema 7. Os heteroaril aldeídos podem sofrer as condensações do tipo Aldol com ácido malônico para dar ácidos carboxílicos insaturados. Similar ao Esquema 1, a

geração do cloreto ácido seguida pela formação de acil azida e ciclização por intermédio do intermediário de isocianato de Curtius fornece a piridina fundida em 5-6 heterocíclica. A bromação do anel de piridina seguida pelo deslocamento com cianeto de cobre fornece a nitrila piridina.

5 A reação como antes com oxiclureto de fósforo e o deslocamento de amina fornece o precursor de nitrila. Os compostos alvo da fórmula (I) como depois formados pela hidrólise da nitrila na carboxamida desejada.



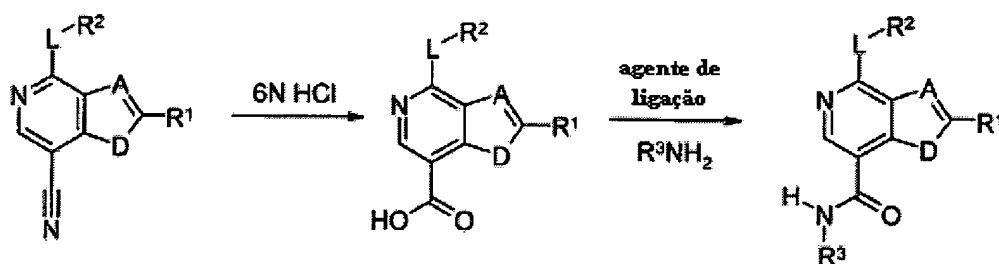
Esquema 7

10 Os compostos da fórmula (I) onde as amidas substituídas são desejadas podem ser sintetizados seguindo as etapas esboçadas no Esquema 8. Uma aminonitrila gerada a partir de qualquer um dos Esquemas 1-7 acima pode ser hidrolisada completamente ao ácido carboxílico pelo uso alternativo de ácido clorídrico 6N aquoso no lugar da variedade concentrada. O ácido

15 pode ser depois ligado a uma amina usando qualquer método de formação de amida padrão tal como a reação com anidridos mistos do ácido ou o uso de agentes de ligação de amida/desidratação tais como, mas não limitado a, cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio

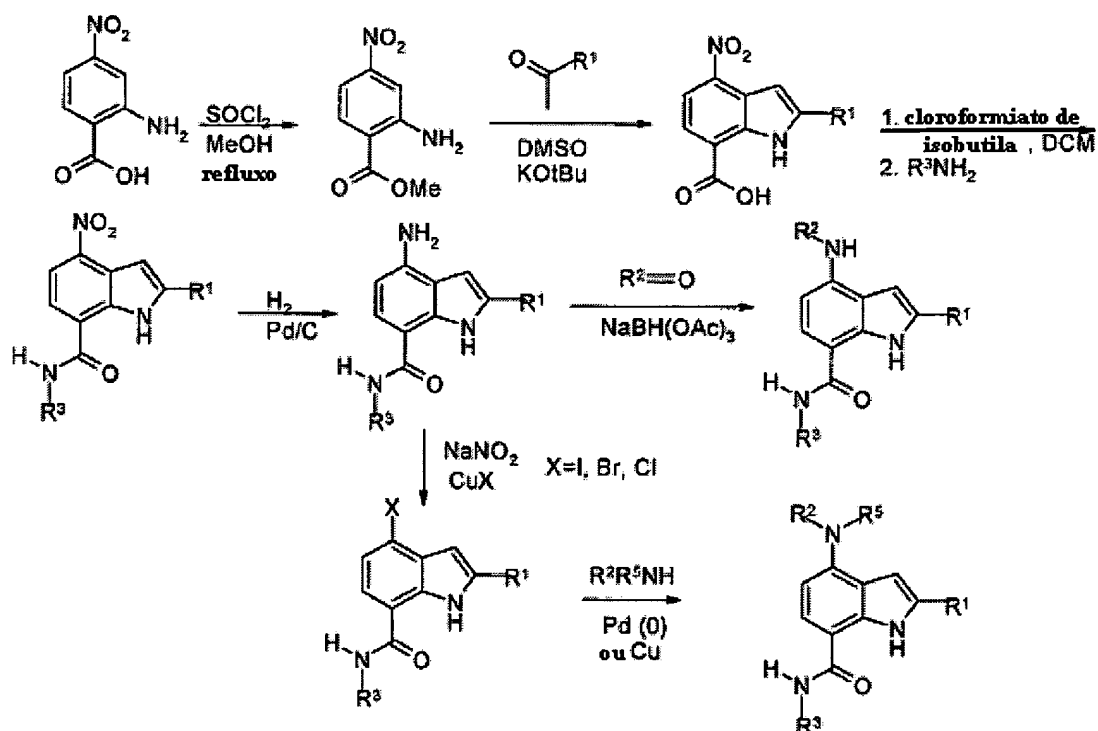
20 (HBTU), ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP).



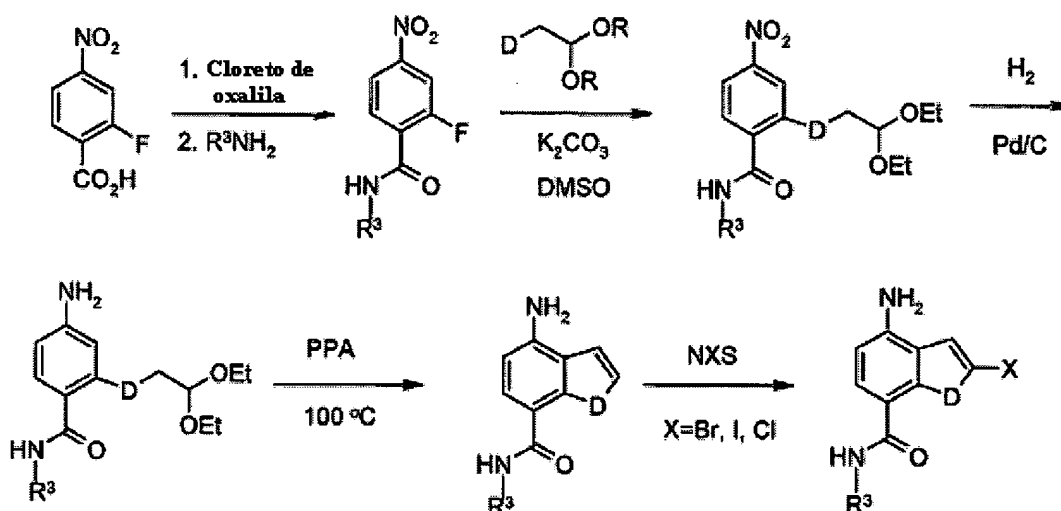
Esquema 8

Os compostos que não de piridila da fórmula (I) podem ser sintetizados usando as transformações sintéticas descritas nos Esquemas 9 e 10. Mostrados no Esquema 9, os derivados de 3-nitro antranilato podem ser esterificados usando MeOH e ácido clorídrico anidro sob refluxo. O éster de amino pode depois sofrer uma transformação de um pote usando terc-butóxido de potássio em DMSO que envolve a geração de uma enamina pela reação com uma aril cetona, desprotonação, substituição aromática nucleofílica orto em relação ao grupo nitro ativador, seguida pela oxidação ao intermediário de indol. O produto de ácido carboxílico desta etapa pode ser convertido nas amidas pela formação do anidrido misto com um cloroformiato, seguido pela reação com uma amina. A hidrogenação do grupo nitro produz o derivado de anilina que pode ser convertido aos compostos de indol da fórmula (I) pela aminação redutiva com cetonas ou aldeídos. Alternativamente, a anilina pode ser convertida aos derivados de haleto através da metodologia de diazotização e depois convertido em compostos da fórmula (I) pelos deslocamentos mediados por Pd ou Cu com aminas ou álcoois.



Esquema 9

Uma outra via para compostos que não de piridila da fórmula (I) está esboçada no Esquema 10. A substituição aromática nucleofílica de flúor com aminas, álcoois, ou tióis seguida pela geração de uma anilina e substituição aromática eletrofílica intramolecular subsequente do acetal com ácido forte pode dar os vários sistemas 5-6 fundidos. A anilina resultante pode ser elaborada em compostos que não de piridila tais como benzotiofenos ou benzofuranos da fórmula (I) usando as transformações anteriormente descritas nos Esquemas 1 a 9.



Esquema 10**Exemplos**

A invenção será novamente descrita com referência aos seguintes exemplos ilustrativos em que, a menos que de outro modo mencionado:

(i) as temperaturas são dadas em graus Celsius ($^{\circ}$ C); as operações são realizadas na temperatura ambiente, que é, em uma faixa de 18 a 25 $^{\circ}$ C, a menos que de outro modo mencionado;

(ii) as soluções são secadas em sulfato de sódio anidro ou sulfato de magnésio; a evaporação orgânica do solvente orgânico é realizada usando um evaporador rotativo sob pressão reduzida (4,5 a 30 mmHg) com uma temperatura de banho de até 60 $^{\circ}$ C;

(iii) cromatografia significa cromatografia cintilante em gel de sílica; a cromatografia de camada fina (TLC) é realizada em placas gel de sílica;

(iv) no geral, o andamento das reações são seguidos por TLC ou cromatografia líquida/espectroscopia de massa (LC/MS) e os tempos de reação são dados para a ilustração apenas;

(v) os produtos finais têm espectro de ressonância magnética nuclear de próton (RMN) e/ou dados espectrais de massa satisfatórios;

(vi) os rendimentos são dados para ilustração apenas e não são necessariamente aqueles que podem ser obtidos pelo desenvolvimento do processo diligente; as preparações são repetidas se mais material é requerido;

(vii) quando fornecidos, os dados de ressonância magnética nuclear (RMN) estão na forma de valores delta (δ) para os prótons de diagnóstico principais, dados em parte por milhão (ppm) relativo ao tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno, determinado a 300 MHz em d_6 -DMSO a menos que de outro modo mencionado;

(viii) os símbolos químicos têm seus significados

habituais;

(ix) a razão do solvente é dada em termos de volume:volume (v/v);

(x) o sal de Rochelle é tartarato de potássio sódico;

5 (xi) a base de Hunig é diisopropiletilamina (DIEA);

(xii) a purificação dos compostos é realizada usando um ou mais dos seguintes métodos:

a) cromatografia cintilante em gel de sílica regular;

b) cromatografia cintilante em gel de sílica usando um

10 Sistema de separação MPLC: cartucho de coluna cintilante de fase normal pré-acondicionado, taxa de fluxo, 30 a 40 ml/min;

c) Sistema de HPLC preparatório usando uma coluna C18 de fase reversa, 100 x 20 mm, 5 μ M (ou maior) e eluindo com combinações de água (TFA a 0,1 %) e MeCN (TFA a 0,1 %) como a fase móvel;

15 d) Sistema de HPLC preparatório quiral usando uma coluna quiral, por exemplo, coluna Diacel[®] (fases estacionárias AD, OD, AS, e/ou OJ), 250 x 20 mm, 10 μ M (ou maior) e eluindo com as combinações de hexano, isopropanol, EtOH, e/ou MeOH com diisopropiletilamina a 0,1 % como a fase móvel; e

20 (xiii) as seguintes abreviações foram usadas:

CIV concentrado no vácuo;

RT e rt temperatura ambiente;

BOC terc-butoxicarbonila;

BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

25 iloxitris(dimetilamino)-fosfônio;

Bu₃N tributilamina;

CBZ benziloxycarbonila;

DMF N, N-dimetilformamida;

DMSO sulfóxido de dimetila;

	NMP	N-metil-2-pirrolidinona;
	EtOAc	acetato de etila;
	éter éter dietílico;	
	EtOH	etanol;
5	THF	tetraidrofurano;
	MeOH	metanol;
	MeCN	acetonitrila;
	PPA	ácido polifosfórico;
	TFA	ácido trifluoracético; e
10	TEA	triethylamina.

A maioria dos compostos preparados nos Exemplos abaixo foram isolados como os sais de cloridreto que serão evidentes àquele habilitado na técnica com base nos procedimentos usados para preparar os compostos e como evidenciados pelos dados RMN.

15 Exemplo 1

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida

Etapa 1:

Ácido (2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrílico.

20 A uma solução agitada de 2-tienilacetonitrila (24,8 g, 0,20 mol) em MeOH (300 ml) é adicionado monoidrato de ácido glioxílico (18,5 g, 0,20 mol) e carbonato de potássio (25,5 g, 0,20 mol). A pasta de reação é colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecida até o refluxo. Após 2 horas a mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e o produto é

25 obtido através da filtração. A torta do filtro é lavada com uma grande quantidade de MeOH e depois secado em um forno a vácuo durante a noite para fornecer 43,1 g (99 %) do composto do título como um sal de potássio cristalino branco. ¹H RMN δ 7,95 (d, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,0 - 4,0 (br s, 1H). LCMS (ES, M + H = 180, M - H = 178).

Etapa 2:

cloreto de (2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrilóila.

A uma solução agitada de cloreto de oxalila (2,6 ml, 30 mmoles) em 10 ml de CH_2Cl_2 é adicionada uma solução de sal de potássio do ácido (2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrílico (2,2 g, 12,3 mmoles) dissolvida em 20 ml de CH_2Cl_2 . Uma quantidade adicional de CH_2Cl_2 é adicionada até que a mistura de reação heterogênea viscosa possa ser facilmente agitada.

A reação é agitada por cerca de 1 hora na temperatura ambiente. Os sólidos são removidos através de filtração e lavados com quantidades generosas de CH_2Cl_2 . O filtrado e *ishes* são combinados e concentrados no vácuo para produzir 2,0 g do composto do título que são usados na etapa seguinte.

Etapa 3:

(2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrilóil azida.

A uma suspensão rapidamente agitada de azida de sódio (2,0 g, 30 mmoles) em uma mistura 50:50 de dioxano/água (20 ml) a 0° C é adicionada uma solução de cloreto de (2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrilóila (2,0 g, 12,3 mmoles) dissolvida em 10 ml de dioxano. A reação é agitada por 30 minutos a 0° C e depois deixada reagir na temperatura ambiente após de 1 a 2 horas adicionais de agitação. A reação é depois adicionada a ~100 ml de água. O precipitado formado é filtrado, lavado com água, e secado no forno a vácuo durante a noite para fornecer a azida do título como um sólido branco (2,0 g), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 4:

4-oxo-4,5-diidrotieno(3,2-c)piridino-7-carbonitrila.

Uma mistura de éter difenílico (260 ml) e Bu_3N (53 ml) é aquecida até 210° C sob um fluxo de nitrogênio. Uma pasta de (2Z)-3-ciano-3-(2-tienil)acrilóil azida (15,0 g, 73,5 mmoles) em CH_2Cl_2 (30 ml) é adicionada às gotas durante 2 horas (evolução vigorosa de gás N_2). Após a

adição estar completa a reação é agitada a 210° C por 10 minutos adicionais, depois a reação é deixada resfriar até a temperatura ambiente, depois em um banho de gelo. Hexanos (500 ml) são adicionados e o precipitado é filtrado sob sucção, lavando com quantidades abundantes de hexanos. O sólido obtido é secado em um forno a vácuo durante a noite (sem aquecer) para obter o composto do título como um sólido marrom claro (9,89 g, 76 %). ¹H RMN δ 12,4 (br s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,58 (d, 1H). LCMS (ES, M + H = 177, M - H = 175).

Etapa 5:

2-bromo-4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

Uma solução de 4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (0,8 g, 4,5 mmoles) em uma mistura 50:50 de DMF/Ácido acético (20 ml) é carregada com N-bromossuccinimida (1,6 g, 9 mmoles). A mistura de reação escura é aquecida até 80° C por 12 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação é adicionada a ~100 ml de água enquanto agitando. O pH da solução turva é ajustado de 9 a 10 com NaHCO₃ saturado. O produto é obtido através de filtração, lavado com água, e é secado em um forno a vácuo (1,1 g, 100 %). ¹H RMN δ 12,6 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,77 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 255, M - H = 253).

Etapa 6:

2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

Uma solução de 2-bromo-4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (1,1 g, 4,5 mmoles) dissolvida em POCl₃ (10 ml) é aquecida até o refluxo durante a noite. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação é concentrada até a secura sob vácuo. Os sólidos são lentamente e cuidadosamente colocados em suspensão em de ~50 a 100 ml de água. O produto é obtido através de filtração, seguido por lavagem com água, NaHCO₃ saturado, água, e secagem em um forno a vácuo (1,0 g, 83 %). ¹H RMN δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 275).

Etapa 7:

(3S)-3-F(7-ciano-2-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução agitada de 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (0,48 g, 1,76 mmol) e (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (0,40 g, 2,0 mmoles) em NMP (5 ml) é adicionado carbonato de potássio (0,5 g, 3,52 mmoles). A mistura heterogênea é aquecida até 80° C por 2 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e depois adicionada a ~50 ml de água. O produto (880 mg) é isolado através de filtração e secado. O composto do título é novamente purificado usando MPLC (SiO₂; gradiente de EtOAc/Hexanos de 30 a 50 %) para fornecer 0,54 g, 70 % como um sólido cristalino amarelo claro. ¹H RMN δ 8,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,70 - 3,20 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,30 - 1,45 (m, 1H), 1,21 (s, 9H). LCMS (ES, M + H = 437, 439; M - H, 435, 437).

Etapa 8:

(3S)-3-{[7-ciano-2-(fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

Uma mistura de (3S)-3-[(7-ciano-2-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (0,18 g, 0,41 mmol), ácido fenilborônico (0,076 g, 0,62 mmol), paládio (0) tetraquis trifenilfosfina (Pd(PPh₃)₄), (0,10 g, 0,062 mmol), e carbonato de cézio (0,41 g, 1,25 mmol), são dissolvidos em água (1 ml), e dioxano (3 ml). Esta mistura de reação é agitada a 80° C por 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente. A água é removida com uma pipeta e o dioxano é removido sob vácuo. O resíduo é purificado por MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 30 a 60 %) e forneceu o composto do título (140 mg, 78 %). ¹H RMN δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,52 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,6 - 3,2 (m,

2H), 2,01 (m, 1H), 1,8: (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,50 (m, 1H), 1,24 (s, 9H). LCMS (ES, M + H = 435; M - H, 433).

Etapa 9:

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-

5 carboxamida.

Uma solução de (3S)-3-{[7-ciano-2-(fenil)tieno[3,2-c]-piridin-4-ilamino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila (80 mg, 0,18 mmol) e HCl 12 N (conc., 4 ml) é agitada por 24 horas. Água (de 10 a 20 ml) é adicionada e o pH da solução é ajustado de 10 a 11 com NaHCO₃ saturado. O material é isolado através de filtração e é lavado com uma pequena quantidade de água gelada. O material é secado e depois purificado por MPLC (SiO₂; NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂; 2:10:88) para fornecer o composto do título (24 mg, 38 %). ¹H RMN δ 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,21 (1H), 2,91 (d, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 353).

Os exemplos de 2 a 51 são feitos em uma maneira similar ao exemplo 1 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
2	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(3-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	358,49	359	9,72 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).
3	2-(3-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	370,45	371	8,59 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,98 (s, 1H) 7,51 - 7,64 (m, 3 H), 7,37 (s, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 3 H) 4,22 (s, 1 H) 3,19 (d, 1 H) 2,90 (d, 1 H) 2,38 - 2,53 (m, 2H) 2,04 (m, 1 H) 1,75 (m, 1 H) 1,54 (m, 2 H)
4	2-(2,4-difluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	388,44	389	9,61 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).
5	2-(3-metoxifenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-	382,49	383	9,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (m,

	c]piridino-7-carboxamida			1H), 3,86 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).
6	2-(4-metilfenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	9,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).
7	2-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	412,51	413	9,25 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
8	2-(2-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	370,45	371	1,77 - 1,44 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,81 (m, 2H), 7,94 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H)
9	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(2-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	358,49	359	9,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).
10	2-(3,5-difluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	388,44	389	9,72 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).
11	2-(3,4-diclorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	421,35	421	9,45 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).
12	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	420,46	421	9,62 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).
13	4-[(3 S)-azepan-3-ilamino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	1,71-1,58 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 4H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,23 (br s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 9,31 (br s, 1H)
14	2-(4-clorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	386,91	388	9,29 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,60 (d, 3H), 4,57 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
15	2-fenil-4-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	338,43	339	2,20 - 2,12 (m, 2H), 3,55 - 3,22 (m, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,90 - 7,75 (m, 3H), 8,23 - 8,07 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,05 - 8,90 (m, 2H)

16	4-[(2-aminoetil)-amino]-2-feniltieno-[3,2-c]piridino-7-carboxamida	312,4	313	3,16 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (tm, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,00 (br s, 2H), 8,20 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H)
17	2-fenil-4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	352,46	353	1,73 - 1,66 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 3,00 - 2,95 (2H), 3,15 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,75 - 7,73 (m, 3H), 8,02 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H)
18	2-(4-terc-butilfenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-carboxamida	408,57	409	8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (s, 9H)
19	2-(4-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	370,45	371	1,77 - 1,66 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,04 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,72 (br s, 2H)
20	2-(4-acetilfenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	394,5	395	9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).
21	2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	404,9	406	9,73 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).
22	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(3,4,5-trifluorofenil)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	406,43	407	9,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
23	2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	404,9	406	9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).
24	2-{4-[(metilamino)-carbonil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	409,51	410	9,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).
25	2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	389,43	390	9,32 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).
26	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[4-(piperidin-1-il-carbonil)fenil]-	463,6	464	9,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 4,59 (m,

	tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida			1H), 3,33 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 6H).
27	2-(3-((metilsulfonyl)amino)metil}fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	459,59	460	9,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).
28	2[4-(isopropilsulfonyl)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	458,6	459	9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (q, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
29	2-(3-clorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	386,91	387	9,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).
30	2-(3,4-difluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	388,44	389	9,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,59 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 3,17 (d, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
31	2-(5-acetil-2-tienil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	400,53	401	9,25 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,17 (d, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).
32	2-{3-[(dimetilamino)-carbonil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	423,54	424	9,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,44 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,52 (d, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (d, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).
33	2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	371,44	372	9,50 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,49 (d, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).
34	2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	451,6	452	11,20 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,55 (d, 3H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,49 (d, 4H), 3,36 (d, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).
35	2-[3-(acetilamino)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	409,51	410	10,18 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (brs, 1H), 7,69 (brs, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,58 (s, 1H), 3,49 (d, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
36	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-quinolin-3-iltieno[3,2-c]piridino-7-	403,51	404	9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,86 (t,

	carboxamida			1H), 7,73 (t, 1H), 7,70 (brs, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,49 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).
37	2-(6-fluoro-2-metil-piridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	385,47	386	9,37 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,17 (d, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
38	2-(5-fluoro-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	387,44	388	12,54 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,17 (d, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
39	2-(5-cloro-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	403,89	404	12,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,59 (d, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).
40	2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4-[(3 S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	438,55	439	9,56 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).
41	2-[4-(dimetilamino)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,53	396	9,26 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)
42	2-[3-(dimetilamino)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,53	396	9,40 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 2H)
43	4-[metil(piperidin-3-il)amino]-2-fenil-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	9,26 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 4H)
44	2-[3-(aminometil)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	381,5	382	9,20 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,24 (m, 3H), 8,06 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,03 (dd, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,68 (m, 2H)
45	2-piridin-3-il-4-[(3 S)-pirrolidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	339,42	340	9,50 (br s, 3H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (br s, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,26 (m, 1H)
46	2-piridin-3-il-4-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-	339,42	340	9,70 (br s, 2H), 9,54 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,73

	carboxamida			(br s, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,26 (m, 1H)
47	2-(4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	423,54	424	9,70 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H)
48	2-(3'-bromobifenil-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	507,45	508	8,90 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)
49	2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	432,55	433	9,45 (br s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 - 8,14 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 5,38 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H)
50	2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	356,45	357	9,44 (br s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 - 8,20 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 2H)
51	2-[2-(benzilóxi)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	458,58	459	8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (br s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,61 (br s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,15 - 3,20 (m, 1H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H)

Exemplo 52

2-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando 2-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-benzotiazol (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 8. ¹H RMN δ 9,11 (br, 1H), 8,81 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 4,51 (br, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 490).

2-{{4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il}metil}-1,3-benzotiazol.

A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,515 mmol) e 2-(bromometil)-1,3-benzotiazol (118 mg, 0,515 mmol) em DMF (1,7 ml) é adicionado NaH (dispersão em óleo a 60 %, 23 mg, 0,567 mmol) a 23° C. A mistura de reação é agitada durante a noite. A reação é extinta pela adição de NH₄Cl e o produto é extraído em EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO e concentradas no vácuo.

Os exemplos de 53 a 57 são feitos em uma maneira similar ao exemplo 1 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
53	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	433,54	434	9,63 (br, 1H), 8,96 (br, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (br, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H)
54	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	433,54	434	9,31 (br, 1H), 8,87 (br, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 - 8,08 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (br, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H)
55	2-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	385,49	386	9,21 (br, 1H), 8,87 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (br, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,49 - 7,21 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H)
56	4-[(3 S)-piperidin-3-ilamino]-2-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	433,54	434	9,36 (br, 1H), 8,92 (br, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (br, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,52 (br, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 2H)
57	4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]-2-[1(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	439,57	440	9,54 (br, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,92 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (br, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (br, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,70(m, 2H)

Exemplo 58

4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]-

piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando (3S)-3-(metilamino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ 9,26 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 4H). LCMS (ES, M + H = 367).

(3S)-3-(metilamino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de formaldeído (37 %, aq.; 0,37 ml, 4,7 mmoles) em 20 ml de MeOH seco que contém peneiras moleculares de 3Å é adicionado (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butil (1,0 g, 5 mmoles). A reação é agitada sob N₂ na temperatura ambiente por ~30 horas, e depois NaBH₄ (304 mg, 8 mmoles) é adicionado como um sólido. A reação é agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois extinta com NaOH 1N (~10 ml). As fases são separadas e a camada aquosa restante é extraída com éter (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas, e evaporadas para produzir um óleo incolor (1,04 g, 100 %). LCMS (ES, M + H = 215).

Os exemplos de 59 a 63 são feitos em uma maneira similar ao exemplo 58 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
59	2-(3-fluorofenil)-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	D ₂ O adicionado: 1,76 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67(d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)
60	2-(4-fluorofenil)-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]-amino}-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	D ₂ O adicionado: 1,75 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,85(m, 3H), 8,55 (s, 1H)
61	4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]-amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	372,52	373	D ₂ O adicionado: 1,76 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,401(m, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75(s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)
62	4-{(2-hidroxietil)-[(3S)-	396,51	397	D ₂ O adicionado: 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H),

	piperidin-3-il]amino}-2-fenil-tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida			7,77 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,70 (m, 1H).
63	4-{(2-hidroxietil)-[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	402,54	403	D ₂ O adicionado: 8,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,74 (m, 1H).

Exemplo 64

2-[2-(benzilóxi)fenil]-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}

tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

(3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)(metil)-

5 amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

(3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-

piperidino-1-carboxilato de terc-butila (240 mg) é dissolvido em NMP (10 ml) sob nitrogênio. Hidreto de sódio (63 mg) é adicionado e a reação é deixada por 20 minutos. Iodeto de metila (108 µL) é adicionado às gotas e a

10 reação é deixada agitar na temperatura ambiente por 1 hora. Uma vez que a reação está completa (LCMS 452,69 M + H), a mistura de reação é vertida em água (120 ml) e extraída com EtOAc. Os orgânicos são lavados com água e salmoura e secados em MgSO₄ antes de reduzir no vácuo. O resíduo é

15 purificado em coluna de sílica eluindo com EtOAc/iso-Hexano de 30 a 50 %.

As frações do produto são combinadas e reduzidas no vácuo para fornecer uma goma amarela (245 mg, 91 %).

(3S)-3-[[7-(aminocarbonil)-2-bromotieno[3,2-c]piridin-4-

il](metil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

(3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)(metil)-

20 amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (245 mg) é dissolvido em t-butanol (10 ml) e KOH em pó (110 mg) é adicionado. A mistura de reação resultante é aquecida até 80° C por 30 minutos e LCMS confirma a reação completa (468,93 M + H). A mistura de reação é reduzida no vácuo e submetida a azeotropia com MeOH. O resíduo é dissolvido em CH₂Cl₂ e

lavado com água e salmoura e secado em MgSO_4 e diluído com MeOH antes de aplicar a uma coluna de troca de íons e eluir com MeOH seguido por MeOH/ NH_3 . O produto é eluído nas frações básicas e é reduzido no vácuo até um sólido amarelo (207 mg).

5 (3S)-3-[[7-(aminocarbonil)-2-[2-(benzilóxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il](metil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A (3S)-3-[[7-(aminocarbonil)-2-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il](metil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (207 mg) é adicionado ácido 2-Benziloxifenilborônico (151 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 mg) e carbonato de
10 cério (432 mg). A mistura é empastada em 10 ml de dioxano: H_2O (4:1) e aquecida até 80° C por 1 hora. LCMS indicou a conclusão da reação (573,09 M + H). A mistura de reação é concentrada no vácuo e redissolvida em CH_2Cl_2 , lavada com água, salmoura e secada em MgSO_4 . O resíduo é
15 purificado em uma coluna de sílica de 40 g eluindo com EtOAc/Hexano de 30 a 100 %. As frações do produto são combinadas e reduzidas no vácuo para fornecer o produto como uma goma incolor (182 mg).

2-[2-(benzilóxi)fenil]-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

(3S)-3-[[7-(aminocarbonil)-2-[2-(benzilóxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il](metil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (182 mg) é
20 dissolvido em MeOH 6 ml e 1,5 ml de HCl 4,0 M em Dioxano é adicionado. A mistura de reação é depois agitada na temperatura ambiente por 3 horas. O LCMS indica quando a reação está completa (472,87 M + H). Após a reação estar completa, a mistura de reação é cuidadosamente reduzida no vácuo na
25 temperatura de banho de 30° C e o resíduo é dividido entre CH_2Cl_2 e algumas gotas de MeOH/ NH_3 e NaHCO_3 saturado. Os orgânicos são lavados com salmoura e secados em MgSO_4 e carregados secos em sílica antes de purificar em uma coluna de sílica de 12 g eluindo com MeOH/ NH_3 / CH_2Cl_2 de 1 a 12 %. As frações mais limpas do produto são combinadas e reduzidas no vácuo

para fornecer um sólido branco que é triturado com éter, filtrado e secado para fornecer o produto do título 85 mg. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 - 1,55 (m, 1H), 1,62 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 1H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,79 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,97 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,36 - 4,46 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,82 - 8,04 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 473).

Exemplo 65

2-fenil-4-{(2-feniletil)[(3S)-piperidin-3-il]amino}tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando (3S)-3-[(2-feniletil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ^1H RMN (D_2O adicionado) δ 8,63 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,14 - 7,23 (m, 5H), 4,50 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,80 (m, 3H), 1,80 - 1,87 (m, 3H), 1,66 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 457).

(3S)-3-((2-feniletil)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

(3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 5 mmoles), (2-bromoetil)benzeno (925 mg, 0,69 ml, 5 mmoles) e carbonato de potássio (1,73g, 12,5 mmoles) são adicionados a um tubo de microondas e DMF (6 ml) é adicionado. A mistura é aquecida a 90° C por 1 hora. As fases são divididas entre EtOAc e água. A camada orgânica é lavada com água e salmoura, secada e evaporada. A mistura é purificada por MPLC (EtOAc/Hexano) para fornecer 794 mg (52 %) do composto do título como um óleo incolor LCMS (ES, M + H = 305).

Os exemplos de 66 as 68 são feitos em uma maneira similar ao exemplo 65 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
---------	------------	------------	--------------	--

66	4-{(4-hidroxibutil)-[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	430,59	431	D ₂ O adicionado: 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (m, 3H).
67	2-(3-fluorofenil)-4-{(feniletil)[(3S)-piperidin-3-il]-amino}tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	474,6	475	D ₂ O adicionado: 8,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,86 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,70 (m, 1H)
68	4-{(2-feniletil)[(3S)-piperidin-3-il]-amino}-2-(3-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	462,64	475	D ₂ O adicionado: 8,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,86 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 1,75 (m, 1H)

Exemplo 69

4- {[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando trans-3-amino-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ 9,47 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,26 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 367).

((1S)-1-acetil-4- {[(benzilóxi)carbonil]amino }butil)carbamato de terc-butila.

A um frasco de 3 bocas que contém N⁵-[(benzilóxi)-carbonil]-N²-(terc-butoxicarbonil)-1-ornitina (36,6 g, 100 mmoles) equipado com uma barra de agitação magnética e um funil de adição é adicionado THF seco (100 ml).

O funil de adição é carregado com MeLi (1,6 M em éter; 275 ml; 440 mmoles), que é subsequentemente adicionado lentamente (em 20 minutos) à mistura de reação resfriada até 0° C. Esta solução é depois aquecida até a temperatura ambiente. Após agitar por 5 horas adicionais, a reação é extinta vendo-se em uma mistura de gelo/água agitada. A mistura

aquosa é extraída com EtOAc (3 x 100ml). As camadas orgânicas combinadas são depois lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas no vácuo para produzir um óleo amarelo (6,0 g, 98 %). Após purificação usando MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 25 a 60 %), o produto é isolado como um óleo claro (5,2 g, 14 %). ¹H RMN δ 7,35 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 2,98 (dd, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (m, 3H). LCMS (ES, M + H = 365).

[trans-2-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila.

A uma solução agitada de ((1S)-1-acetil-4-{[(benzilóxi)-carbonil]amino}butil)carbamato de terc-butila (3,9 g, 10,7 mmoles) em MeOH (200 ml) é adicionado Pd/C a 10 % (0,1 mmol). A mistura heterogênea é hidrogenada na pressão atmosférica por 3 dias (ou 40 psi durante a noite). O produto é isolado como um óleo claro após a filtração através de terra ditomoácea e evaporação do filtrado para fornecer o composto do título (2,3 g; 100 %), que é usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (ES, M + H = 215).

trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila.

A uma solução agitada de [trans-2-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila (2,3 g, 10,7 mmoles) e diisopropiletilamina (2,1 ml, 12 mmoles) dissolvida em CH₂Cl₂ (40 ml) resfriada até 0° C é adicionado cloroformato de benzila (1,7 ml, 12 mmoles). A mistura de reação é depois aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora adicional. A mistura é depois diluída com CH₂Cl₂ e lavada com HCl 1N e salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no vácuo para produzir um óleo amarelo. Após purificação usando MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 10 a 40 %), o composto do título (diastereômero trans) é isolado como um sólido cristalino (1,8 g). ¹H RMN δ 7,34 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,28 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (m,

1H), 1,11 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 349). O diastereômero cis, cis-3-
 [(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila
 também é isolado puro (1,3 g). ¹H RMN δ 7,35 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 5,07 (s,
 2H), 4,44 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H),
 5 1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (m, 1H), 0,96 (d, 3H). LCMS (ES, M + H =
 349).

trans-3-amino-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila.

A uma solução de trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-
 metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (1,8 g, 5,2 mmoles) dissolvida em
 10 MeOH (10 ml) é adicionado HCl (4N em dioxano; 20 ml). Após agitar por 1
 hora na temperatura ambiente, a reação é concentrada no vácuo, redissolvida
 em MeOH, e depois concentrada no vácuo para produzir o sal de cloridreto do
 composto do título como um sólido límpido cristalino (1,46 g, 100 %). ¹H
 RMN δ 8,27 (br s, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,09 (s,
 15 2H), 4,36 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,79 (m, 3H),
 1,48 (m, 1H), 1,16 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 249).

Exemplo 70

4-{[cis-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]
 piridino-7-carboxamida

20 Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém
 usando cis-3-amino-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (descrito
 abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ 9,79 (m, 1H), 8,95
 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 1H),
 4,73 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,82
 25 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,30 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 367).

cis-3-amino-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila.

A uma solução de cis-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-
 metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (1,2 g, 3,4 mmoles) dissolvida em
 MeOH (10 ml) é adicionado HCl (4N em dioxano; 20 ml). Após agitar por 1

hora na temperatura ambiente, a reação é concentrada no vácuo, redissolvida em MeOH, e depois concentrada no vácuo para produzir o sal de cloridreto do composto do título como um sólido límpido cristalino (0,97 g, 100 %). ¹H RMN δ 8,39 (br s, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 249).

Os seguintes exemplos de 71 a 74 são preparados em uma maneira similar.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
71	2-(3 -fluorofenil)-4-{{[trans-2-metil-piperidin-3-il]amino}-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	9,50 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,33 (d, 3H).
72	4-{{[trans-2-metil-piperidin-3-il]-amino}-2-(3-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	372,52	373	9,45 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).
73	2-(4-fluorofenil)-4-{{[trans-2-metil-piperidin-3-il]amino}-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	9,55 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,31 (d, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).
74	2-(2-fluorofenil)-4-{{[trans-2-metil-piperidin-3-il]amino}-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	9,75 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,91 (t, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 4,39 (d, 1H), 3,26 (d, 2H), 2,89 (m, 1 H), 2,18 (d, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

Os seguintes exemplos de 75 a 76 são preparados através de separação HPLC quiral preparatória do Exemplo 69.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
75	4-{{[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-fenil-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	9,47 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,59 (m, 1 H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,42 (m, 1 H), 3,22 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).
76	4-{{[(2R,3S)-2-metil-	366,49	367	9,47 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,59 (m, 1H),

	piperidin-3-il]amino}- 2-feniltieno[3,2- c]-piridino-7- carboxamida			8,45 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).
--	--	--	--	---

Os seguintes exemplos de 77 a 78 são preparados através de separação de HPLC quiral preparatória do Exemplo 72.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
77	4-[[[(2S,3R)-2-metil- piperidin-3-il]-amino]-2-(3- tienil)-tieno[3,2-c]piridino- 7-carboxamida	372,52	373	9,45 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).
78	4-[[[(2R,3S)-2-metil- piperidin-3-il]-amino]-2-(3- tienil)-tieno[3,2-c]piridino- 7-carboxamida	372,52	373	9,45 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).

Exemplo 79

4-{metil[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno [3,2-
5 c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém
usando trans-2-metil-3-(metilamino)piperidino-1-carboxilato e benzila
(síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ
9,57 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d,
10 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H),
3,23 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,21 (d, 3H). LCMS (ES, M + H =
381).

trans-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-metilpiperidino-
1-carboxilato de benzila.

15 A uma solução de trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-
metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (0,10 g, 0,29 mmol) em 10 ml de
THF seco sob uma atmosfera de N₂ é adicionado hidreto de sódio (60 % em
óleo mineral; 8 mg, 0,32 mmol). Esta solução é agitada por 30 minutos e
depois iodeto de metila (0,017 ml, 0,287 mmol) é adicionado. A mistura de

reação é agitada por duas horas e 10 ml de MeOH é adicionado lentamente para extinguir a reação. Os teores são CIV e o resíduo é dissolvido em 30 ml CH₂Cl₂ e lavados com água (2 x). A camada orgânica é CIV para produzir 0,16 g do produto do título. ¹H RMN δ 1,14 (d, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,54 (m, 1 H) 1,68 (m, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 3,06 (m, 1 H) 3,74 (m, 1 H) 3,84 (m, 1 H) 4,04 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 7,34 (m, 5 H). LCMS (ES, M + H = 363).

trans-2-metil-3-(metilamino)piperidino-1-carboxilato de benzila.

A uma solução de trans-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil-amino)]-2-metilpiperidino-1-carboxilato de benzila (0,16 g 0,45 mmol) dissolvido em MeOH (4 ml) é adicionado HCl (4N em dioxano; 4 ml). Após agitar por 2 horas na temperatura ambiente, a reação é concentrada no vácuo, redissolvida em MeOH, e depois concentrada no vácuo para produzir o sal de cloridreto do composto do título como um sólido cristalino oleoso (0,12 g). LCMS (ES, M + H = 263).

Exemplo 80

4- {[trans-2-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il]amino} -2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando trans-3-amino-2-(2-hidroxietyl)piperidino-1-carboxilato de benzila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ 9,57 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,21 (d, 3H). LCMS (ES, M + H = 381).

trans-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-etóxi-2-oxoetyl)piperidino-1carboxilato de benzila.

{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-2-il}acetato de etila (preparado seguindo o procedimento descrito em: Tetrahedron Lett., 1993, 34,

3593-3594) (0,45 g, 1,6 mmol) é dissolvido em 10 ml de CH₂Cl₂ sob condições secas e purgadas com N₂. 0,28 ml (1,6 mmol) de DIEA é adicionado, e depois 0,22ml (1,59 mmol) de cloroformato de benzila. Esta solução é agitada por 30 minutos. A mistura de reação é depois extraída com
 5 água, e depois salmoura. A camada orgânica é concentrada e o resíduo é purificado por MPLC; EtOAc/Hexanos de 0 a 50 %. O composto do título elui de 43 a 48 %, 0,41 g. LCMS (ES, M + H = 421).

trans-3-amino-2-(2-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de benzila.

10 trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(2-etóxi-2-oxoetil)-piperidino-1-carboxilato de benzila (0,41 g) é dissolvido em 9 ml de THF e 1 ml de MeOH sob condições secas e purgadas com N₂ usando solventes secos. A este é adicionado 0,073 g de NaBH₄, e é agitado por 16 horas. A evolução do gás é observada na adição de NaBH₄. A reação é diluída com 25 ml de
 15 água, e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos são concentrados, e o resíduo é dissolvido em 4 ml de HCl 4N em Dioxano. Esta solução é agitada por 16 horas e na remoção do solvente sob alto vácuo produz o composto do título, 0,20 g. LCMS (ES, M + H = 279).

Exemplo 81

20 4-{[(3S)-5-benzilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando (3S)-5-benzilpiperidin-3-amina de benzila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na etapa 7. ¹H RMN δ 8,64 (s, 1H), 8,19 (m, 1H),
 25 8,04 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,72 (m, 3H), 3,37 (d, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,69 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 443).

4-benzil-N-(terc-butoxicarbonil)-1-glutamato de dimetila.

A uma solução de hexametildissililazida de lítio (50,0 ml, 50,0

mmoles, 1M em THF) a -78°C é adicionado às gotas uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)-1-glutamato de dimetila (6,55 g, 23,8 mmoles) em 30 ml de THF. A solução resultante é agitada trinta minutos seguido pela adição de brometo de benzila (5,65 ml, 47,6 mmoles). A mistura de reação é depois
 5 agitada por uma hora a -78°C , tempo depois do qual o LCMS indicou a conversão completa ao produto. A mistura de reação é extinta com água (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (5,68 gramas, 65 % de
 10 rendimento) após purificação por cromatografia de coluna cintilante (hexanos a 100 % para EtOAc a 100 %). LCMS (ES, $M + \text{Na} = 388$).

[(1S)-3-benzil-4-hidróxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de terc-butila.

A uma solução que contém 4-benzil-N-(terc-butoxicarbonil)-1-glutamato de dimetila (5,68 g, 15,5 mmoles) e cloreto de cálcio (6,88 g, 62,0 mmoles) em 60 ml de cada dentre EtOH e THF são adicionados a NaBH_4 a 0°C (4,69 g, 124 mmoles) em porções. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas até o LCMS indicar a conversão completa ao produto. A mistura de reação é depois extinta com bicarbonato
 15 de sódio saturado (2 x 100 ml) e água (2 x 100 ml) seguido pela extração com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título que é usado diretamente na próxima reação. LCMS (ES, $M + \text{H} - \text{grupo BOC} = 210$).
 20

25 Metanossulfonato de (2S)-4-benzil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-[(metilsulfonil)óxi]pentila.

Uma solução de [(1S')-3-benzil-4-hidróxi-1-(hidroximetil)-butil]carbamato de terc-butila (4,42 g, 14,3 mmoles) em 100 ml CH_2Cl_2 é resfriada até 0°C depois do que TEA (7,97 ml, 57,2 mmoles) é adicionado

seguido por cloreto de metanossulfonila (3,32 ml, 42,9 mmoles). A mistura de reação é agitada por uma hora a 0° C, diluída com CH₂Cl₂, lavada com bicarbonato de sódio saturado, secada em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada no vácuo para produzir o composto do título que é diretamente
5 usado na reação seguinte. LCMS (ES, M + Na = 488).

[(3S)-1,5-dibenzilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila.

A uma solução de metanossulfonato de (2S)-4-benzil-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-5-[(metilsulfonil)óxi]pentila (14,3 mmoles) são adicionados 30 ml de benzilamina. A mistura de reação é aquecida até 70° C
10 por aproximadamente 24 horas após que a mistura é resfriada até temperatura ambiente e vertida em NaOH 1 N (100 ml). A mistura é extraída com hexanos (4 x 100 ml), as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e CIV. O óleo resultante é purificado por cromatografia de coluna cintilante (hexanos a 100 % para EtOAc a 100 %) para produzir o composto
15 do título. LCMS (ES, M + H - grupo BOC = 281).

[(3S)-5-benzilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila.

A uma solução de [(3S)-1,5-dibenzilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila (3,28 g, 8,62 mmoles) em 15 ml de EtOH é adicionado Pd/C a 10 % (900 mg) sob nitrogênio. A mistura de reação é tratada com 50 psi de
20 hidrogênio em um aparelho de Parr por 24 horas. A mistura de reação é filtrada em terra ditomoácea, lavada com quantidades abundantes de MeOH, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título que é diretamente usado na reação seguinte. LCMS (ES, M + H = 291).

(3S)-5-benzilpiperidin-3-amina.

25 A uma solução que contém [(3S)-5-benzilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butila (1,59 g, 5,46 mmoles) dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH é adicionado HCl 4N em dioxano (5,0 ml). A solução resultante é agitada na temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura de reação é depois concentrada sob pressão reduzida para produzir o

composto do título. LCMS (ES, M + H = 191).

O exemplo 82 é preparado em uma maneira similar ao Exemplo 81 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
82	4-{[(3S)-5-benzil-piperidin-3-il]-amino}-2-(3-tienil)-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	448,61	449	8,63 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (m, 1H)

Exemplo 83

5 4-{(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida

2,6-dimetilpiperidin-3-amina.

A um recipiente de alta pressão que contém 2,6-dimetilpiridin-3-amina (2,08 g, 17,0 mmol) é adicionado água e HCl 12 N (10 ml cada) seguido por óxido de platino (IV) (500 mg, 2,20 mmoles) sob nitrogênio. O recipiente de alta pressão é depois evacuado sob pressão reduzida e colocado em um aparelho de hidrogenação de Parr a 50 psi por 48 horas. A mistura é evacuada sob nitrogênio, filtrada um leito de terra ditomoácea, e lavada com quantidades abundantes de MeOH. O filtrado coletado é concentrado no vácuo para produzir o composto do título que é usado diretamente na reação seguinte como uma mistura de isômeros. LCMS (ES, M + H = 129).

2-bromo-4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

A 2,6-dimetilpiperidin-3-amina (1,23 g, 4,50 mmoles) dissolvido em NMP (10 ml) é adicionado carbonato de potássio (1,87 g, 13,5 mmoles) e 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (1,23 g, 4,50 mmoles). A mistura resultante é aquecida até 80° C e agitada por doze horas ou até o LCMS indicar a conversão completa ao produto. A mistura é depois diluída com água (100 ml) e o sólido resultante é filtrado, lavado com água

(20 ml) e secado sob pressão reduzida por até oito horas. LCMS (ES, M + H = 366).

4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

5 A uma solução que contém 2-bromo-4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (400 mg, 1,09 mmol), ácido fenilborônico (200 mg, 1,64 mmol), carbonato de cério (1,06 g, 3,27 mmoles), e dioxano/água (2 ml/1 ml) é adicionado Pd(PPh₃)₄ (126 mg, 0,109 mmol). A reação é aquecida até 80° C por uma hora onde a reação é resfriada
10 até temperatura ambiente, filtrado, e purificado usando cromatografia em gel de sílica (100 % CH₂Cl₂ to 20 % MeOH/CH₂Cl₂/3 % NH₄OH) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 363).

4- f (2,6-dimetilpiperidin-3-il)aminol-2-feniltieno f 3,2-c]piridino-7-carboxamida. Para um frasco que contém 4-[(2,6-
15 dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila é adicionado 5,00 ml de 12 N HCl. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada por LCMS. Adicionar a HCl 12 N é adicionado todas as doze horas para produzir conversão completa para o produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com MeOH e
20 concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado por HPLC preparatório (5 %-95 % H₂O/MeCN/TFA a 0,1 %) para produzir o composto do título como uma mistura of isômeros. Dados analíticos providos para isômero principal na mistura: ¹H RMN b 9,96 (m, 1H), 9,19 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (m,
25 2H), 4,74 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,36 (m, 6H). LCMS (ES, M + H = 381).

Os seguintes exemplos de 84 a 94 são preparados em uma maneira similar usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado

84	4-[(2,6-dimetil-piperidin-3-il)amino]-2-(4-fluorofenil)tieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida	398,5	399	9,93 (m, 1H), 9,15 (M, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,34 (m, 6H)
85	4-[(2,6-dimetil-piperidin-3-il)amino]-2-(3-fluorofenil)tieno-[3,2-c]piridino-7-carboxamida	398,5	399	9,87 (m, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,31 (m, 6H)
86	4-[(2,6-dimetil-piperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	386,54	387	9,90 (m, 1H), 9,01 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,36 (m, 6H)
87	2-fenil-4-{[6-(tri-fluorometil)piperidin-3-il]amino}tieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida	420,46	421	8,83 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,02 (m, 2H)
88	4-[(4-metilpiperidin-3-il)amino]-2-fenil-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	8,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,06 (d, 3H)
89	4-[(4-metilpiperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	372,52	373	8,65 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,06 (d, 3H)
90	2-(3-fluorofenil)-4-[(4-metilpiperidin-3-il)amino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	384,48	385	8,68 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,06 (d, 3H)
91	2-(3-fluorofenil)-4-[(6-metilpiperidin-3-il)amino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	384,48	385	9,38 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,33 (d, 3H)
92	2-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiperidin-3-il)amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	384,48	385	9,59 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 8,89 (m, 1 H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,33 (d, 3H)
93	4-[(6-metilpiperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	372,52	373	8,97 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,00 (m, 1 H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,10 (br s, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,32 (d, 3H)
94	4- [(6-metilpiperidin-3-il)amino]-2-fenil-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	366,49	367	9,84 (m, 1H), 9,41 (m, 1H), 9,18 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 1,89 (m, 4H), 1,34 (m, 3H)

Exemplo 95

2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

(3S)-3-{[7-ciano-2-(3-formilfenil)-1-benzotien-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

Uma mistura de (3S)-3-[(7-ciano-2-bromotieno[3,2-c]-piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,1 mmol), ácido 3-formilfenilborônico (257 mg, 1,7 mmol), carbonato de cézio (1,12 g, 3,4 mmoles) e Pd(PPh₃)₄ (198 mg, 0,17 mmol) é aquecida até 80° C em dioxano (8,2 ml) e H₂O (2,7 ml). Após 30 minutos, a solução é resfriada até a temperatura ambiente, a camada aquosa é removida por intermédio de uma pipeta e a solução é concentrada no vácuo. O resíduo é purificado por MPLC (SiO₂; EtOAc/hexanos de 20 a 50 %) para produzir o composto do título (185 mg, 35 %). LCMS (ES, M + H = 463).

(3S)-3-[(7-ciano-2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-benzotien-4-il)-aminolpiperidino-1-carboxilato de terc-butila.

Uma solução de (3S)-3-{[7-ciano-2-(3-formilfenil)-1-benzotien-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila (50 mg, 0,11 mmol) e dimetilamina (0,54 ml de uma solução 2 M em THF, 1,1 mmol) é agitada em éter dimetílico de etileno glicol (0,54 ml) na temperatura ambiente. Ácido acético (2 gotas) é adicionado, seguido por NaBH(OAc)₃ (92 mg, 0,43 mmol). A solução é aquecida até 80° C por 30 minutos. A solução é depois resfriada até temperatura ambiente e água (2 gotas) é adicionada, seguido por NaOH 1 M (1 ml). O produto é extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos são lavados com salmoura, secados em MgSO₄ e concentrados no vácuo para produzir o composto do título, que é usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (ES, M + H = 492).

2-3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

(3S)-3-[(7-ciano-2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-benzotien-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila é dissolvido em HCl 12 M (4 ml) e mantido na temperatura ambiente por 17 horas. A solução

é concentrada no vácuo, e submetida a azeotropia com MeOH para produzir o composto do título como o sal de cloridreto (48 mg, 98 %). ^1H RMN δ 10,62 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,07 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 410).

Os seguintes exemplos de 96 a 111 são preparados em uma maneira similar a partir dos materiais apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
96	2-{4-[(dimetil-amino)metilfenil]-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	409,56	410	10,44 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,52 (br s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)
97	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	449,62	450	10,34 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,56 (br s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 8H), 1,36 (m, 1H)
98	2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	451,59	452	11,53 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,11 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (br s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,96 - 2,95 (m, 12H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H)
99	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[3-(piperidin-1-il-metil)fenil]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	449,62	450	9,94 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,16 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,50 - 2,60 (m, 811), 2,00 (m, 211), 1,80- 1,50 (m, 8H)
100	2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	451,59	452	10,40 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,75 - 2,90 (m, 10H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)
101	2-(3 -{ [4-(2-metóxi-etil)piperazin-1-il] metil} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino] tieno[3,2c]piridino-7-carboxamida	508,69	509	9,21 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,20 - 7,70 (m, 4H), 7,65 - 7,30 (m, 3H), 4,56 (m, 2H), 3,75 - 2,88 (m, 17H), 3,28 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)

102	2{3-[(metilamino)-metil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,53	396	9,52 (br s, 1H), 9,15 (m, 2H), 9,01 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,23 - 2,93 (m, 3H), 2,58 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H)
103	2-(4-{[4-(2-metóxi-etil)piperazin-1-il]-metil} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	508,69	509	12,75 - 11,20 (m, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 9,11 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (br s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,80 - 2,93 (m, 16H), 3,27 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 2H)
104	2-{4-[(metilamino)-metil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,53	396	9,25 (br s, 1H), 9,01 (m, 2H), 8,89 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43 (br s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,57 (t, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)
105	2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-4-(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	450,61	451	8,91 (br, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,45 - 7,10 (m, 8H), 4,57 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,44 - 2,56 (m, 12H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)
106	2-(4-{[acetil(metil)-amino]metil} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	437,57	438	9,67 (br s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 7,82-7,63 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 4,69-4,48 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 5H), 1,81 (m, 2H)
107	2-{3-[(4-acetil-piperazin-1-il)metil]-fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	492,65	493	10,98 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,10 - 2,80 (m, 12H), 2,10 - 1,95 (m, 5H), 1,78 (m, 2H)
108	2-(3-{[acetil(metil)-amino]metil} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	437,57	438	9,38 (br s, 1H), 8,90 (m, 2H), 8,60 (br s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,73 - 7,43 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,23 - 2,80 (m, 6H), 2,12-1,93 (m, 5H), 1,77 (m, 2H)
109	2-(3-{[metil(metil-sulfonil)amino]metil} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	473,62	474	9,34 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,22 (br s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,13 - 2,90 (m, 5H), 2,71 - 2,53 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)
110	2-{4-[(4-acetil-piperazin-1-il)metil]-fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	492,65	493	11,37 (br s, 1H), 9,63 (br s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (br s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,03 - 2,86 (m, 12H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,81 (m, 2H)
111	2-(4-{[metil(metil-sulfonil)amino]metil}-	473,62	474	9,50 (br, 1H), 8,98 (br, 1H), 8,71 (br, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (br, 1H), 7,79 (d, 2H),

	fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida			7,59 (br s, 1H), 7,46 (d, 2H), 4,59 (br, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H)
--	---	--	--	--

Exemplo 112

2-(4-{[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino} fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

1-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-indol-2-carboxamida.

A uma solução de ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (364 mg, 2,08 mmoles) em CH₂Cl₂ (5,00 ml) a 0° C é adicionado às gotas cloreto de oxalila (0,536 ml, 6,24 mmoles). A esta solução são adicionadas duas gotas de DMF e a solução resultante é agitada até o refluxo durante a noite depois do que a solução preta é depois concentrada no vácuo. O resíduo resultante é diluído com 5 ml de CH₂Cl₂ e adicionado às gotas a uma solução de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina (0,50 g, 2,28 mmoles) em 5 ml de CH₂Cl₂ e N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 0,56 ml, 3,12 mmoles) a 0° C. A mistura resultante é agitada na temperatura ambiente por três horas. A mistura resultante é depois extraída com água (100 ml) e lavada com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica é secada em MgSO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para produzir, após a cromatografia de coluna (EtOAc/hexanos de 0 a 100 %), o composto do título (0,417 mg, 53 % de rendimento). ¹H RMN δ 10,45 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,29 (s, 12 H). LCMS (ES, M + H = 377).

(3S)-3-{[7-ciano-2-(4-{[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino} fenil)-tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A (3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-piperidino-1-carboxilato de terc-butila (203 mg, 0,464 mmol) é adicionado carbonato de cézio (452 mg, 1,39 mmol), 1-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-indol-2-carboxamida (262 mg, 0,696 mmol), Pd(PPh₃)₄ (53,6 mg, 0,0464 mmol), e dioxano/água (2 ml/1 ml). A reação é aquecida até 80° C por uma hora depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e purificada usando cromatografia de gel de sílica (EtOAc/hexanos de 0 a 100 %) para produzir o composto do título (156 mg, 56 % de rendimento). LCMS (ES, M + H = 607).

2-(4-{[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino}fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

A um frasco que contém (3S)-3-{[7-ciano-2-(4-{[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino}fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butila é adicionado 5,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada por LCMS. HCl 12 N adicional é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa ao produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com água e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂ para MeOH/CH₂Cl₂ a 20 %/NH₄OH a 3 %) para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 525).

Os seguintes exemplos de 113 a 115 são preparados em uma maneira similar.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
113	2-(3-{[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-amino}fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	524,65	525	10,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,54 (m, 2H)
114	2-(4-fluoro-3-{[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-amino}fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-	542,64	543	10,27 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 2H),

	7-carboxamida			7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)
115	2-(3-fluoro-4-[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-amino}fenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida	542,64	543	10,2 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,65 (m, 6H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,69 (m, 2H)

Exemplo 116

2-bromo-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

A um (3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridino-4-il)-amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila sólido (70 mg, 0,20 mmol) é adicionado 4 ml de HCl conc., e a solução é agitada na temperatura ambiente por 2 dias. O composto do título (78 mg, 100 %) é obtido como o sal de cloridreto após a remoção do solvente no vácuo e secagem sob alto vácuo. ¹H RMN δ 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 356).

Exemplo 117

2-fenil-4[(3S)-piperidin-3-ilóxi]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

(3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)óxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução agitada de (3S)-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butila (1,4 g, 7 mmoles) em THF (10 ml) é lentamente adicionado NaH (0,3 g, 7 mmoles; 60 % em óleo mineral) às porções. Após 15 minutos, 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (1,4 g, 5,1 mmoles) colocado em suspensão em THF (10 ml) é adicionado lentamente a uma solução de alcóxido pré-formada. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 1 hora e depois diluída com ~80 ml de água. A

extração em EtOAc, seguido por lavagem com NaHCO₃ sat., NaCl sat., e secagem em Na₂SO₄ forneceu o produto como um sólido marrom (~2 g, 91 %), que é diretamente usado na etapa seguinte. ¹H RMN δ 8,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,50 (m, 2H) 0,92 (s, 9H) LCMS (ES, M + H = 438,440).

(3S)-3-[(2-ciano-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)óxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

Uma mistura de (3S)-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)óxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (2 g, 4,5 mmoles), ácido fenilborônico (0,83 g, 6,8 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,8 g, 6,8 mmoles), e carbonato de cézio (4,4 g) 13,6 mmoles) são dissolvidos em água (5 ml) e dioxano (20 ml). Esta mistura de reação é agitada a 80° C por 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A água é removida com uma pipeta e o dioxano é removido sob vácuo. O resíduo é purificado por MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 20 a 50 %) e forneceu o composto do título (1,0 g, 45 %, 2 etapas). ¹H RMN δ 8,62 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,42 - 7,54 (m, 3H) 6,74 (d, 1H) 5,29 (s, 1H) 4,15 (m, 1H) 3,83 (m, 1H) 3,35 (m, 1H) 2,97 (m, 1H) 1,98 (s, 3H) 1,52 (s, 1H) 0,90 (s, 9H). LCMS (ES, M + H = 436).

20 2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilóxi]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

Uma solução de (3S)-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)óxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 2,3 mmoles) e HCl 12 N (conc., 15 ml) é agitada por 12 horas. Água (100 ml) é adicionada e a solução é concentrada até a secura no vácuo. O sólido branco obtido é dissolvido em 100 ml de MeOH e concentrado no vácuo para fornecer o composto do título (0,86 g, 96 %) após secar sob alto vácuo. ¹H RMN δ 9,56 (d, 1H) 9,10 (s, 1 H) 8,67 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,66 (s, 1H) 7,49 (t, 2H) 7,40 (t, 1H), 5,64 (s, 1H) 3,41 (s, 2H) 3,17 - 3,28 (m, 1H) 3,03 (d, 1H) 1,91 -

2,06 (m, 3H) 1,65 - 1,79 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 354).

Os exemplos de 118 a 128 são feitos em uma maneira similar a partir dos materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
118	4-[2-(cicloexil-amino)- etóxi]-2-feniltieno[3,2-c]- piridino-7-carboxamida	395,52	396	8,79 (br s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,26 (m, 5H)
119	4-[2-(metilamino)-etóxi]-2- feniltieno-[3,2-c]piridino-7- carboxamida	327,41	328	8,48 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,50 (s, 3H)
120	2-fenil-4-[(3S)-pirrolidin- 3-ilóxi]-tieno[3,2- c]piridino-7-carboxamida	339,42	340	8,45 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,08 (m, 2H)
121	4-[[{(2R)-2-amino- propil]óxi}-2-fenil- tieno[3,2-c]piridino- 7-carboxamida	327,41	328	8,66 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 4,66 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,36 (d, 3H)
122	4-[2-isopropilamino) etóxi]-2-fenil-tieno-[3,2- c]piridino-7-carboxamida	355,46	356	8,89 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,30-1,22 (d, 6H)
123	4-[[{(2S)-2-amino- propil]óxi}-2-fenil- tieno[3,2-c]piridino- 7-carboxamida	327,41	328	8,66 (s, 1H), 8,23 (m, 3H), 7,83 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 4H), 4,66 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,36 (d, 3H)
124	4-[[{(2S)-2-amino-4- metilpentil]óxi}-2- feniltieno[3,2-c]-piridino-7- carboxamida	369,49	370	8,67 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,94 (m, 6H)
125	4-(2-amino-3- hidroxipropóxi)-2- feniltieno[3,2-c]-piridino-7- carboxamida	343,41	344	8,67 (s, 1H), 8,35 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 4,64 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,08 (m, 1H)
126	4-[(3S)-piperidin-3- ilóxi]-2-piridin-3- iltieno[3,2-]piridino- 7-carboxamida	354,43	355	9,57 (m, 2H), 9,44 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,78 (br s, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,73 (m, 1H)
127	4-[(3R)-piperidin-3- ilóxi]-2-piridin-3- iltieno[3,2-]piridino-7- carboxamida	354,43	355	9,35 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,73 (m, 1H)
128	4-[[{(3S)-1-metil-piperidin- 3-il]óxi}-2-feniltieno[3,2- c]-piridino-7-carboxamida	367,47	368	8,63 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,16 (m, 2H),

				2,95 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H)
--	--	--	--	---

Exemplo 129

2-fenil-4-(piperidin-3-iltio)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Preparado em uma maneira similar ao Exemplo 17 porém usando 3-mercaptopiperidino-1-carboxilato de benzila (síntese descrita abaixo) como o material de partida na primeira etapa. ¹H RMN δ 9,23 (br, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,83 (br, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 3H). LCMS (ES, M + H = 370).

3-(acetiltio)piperidino-1-carboxilato de benzila.

A trifenilfosfino (3,40 g, 13,0 mmoles) e azodicarboxilato de diisopropila (2,65 ml, 13,7 mmoles) em THF (10 ml) a 0° C é adicionado 3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de benzila (2,57 g, 10,9 mmoles), seguido por ácido tiolacético (1,00 ml, 14,0 mmoles). A mistura de reação é aquecida até 70° C por 18 horas. Após resfriar, a mistura de reação é concentrada no vácuo e purificada através de MPLC (gradiente: EtOAc/hexanos de 5 a 20 %) para produzir o produto desejado como um óleo amarelo (1,02 g, 3,49 mmoles, 32 %). ¹H RMN δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,12 - 5,01 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,58 - 3,13 (m, 4H), 2,28 (br s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,65 - 1,43 (m, 3H). LCMS (ES, M + Na = 316).

3-mercaptopiperidino-1-carboxilato de benzila.

A 3-(acetiltio)piperidino-1-carboxilato de benzila (541 mg, 1,85 mmol), em MeOH (20 ml) é adicionado NaSMe (582 mg, 8,31 mmoles) em MeOH (10 ml). A mistura é agitada por 2 horas ponto no qual a análise de LCMS indicou o consumo completo do material de partida. A mistura de reação é concentrada no vácuo e o resíduo é dividido entre EtOAc e HCl 0,5 M. A camada orgânica é concentrada para produzir o tiol livre como um óleo amarelo. (463 mg, 1,85 mmol, >98 %). ¹H RMN δ 7,41 - 7,26 (m, 5H), 5,13 -

5,00 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 2H). LCMS (ES, M + Na = 274).

Exemplo 130

5 4-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]
piridino-7-carboxamida

(3S)-1-metilpiperidin-3-amina.

A uma solução de (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de
terc-butila (8,89 g, 44,4 mmoles) em THF (176 ml) a 0° C é adicionado às
10 gotas hidreto alumino de lítio 1M em THF (88,0 ml, 88,8 mmoles). A solução
cinza resultante é aquecida até a temperatura ambiente e agitada sob
nitrogênio durante a noite. Uma solução de sal de Rochelle a 10 % é
adicionada à mistura a 0° C até o borbulhamento cessar. A mistura resultante
é extraída com quantidades abundantes de EtOAc, seguido por 1/1 de
15 MeOH/CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são secadas em MgSO₄,
filtradas, e concentradas no vácuo para produzir o composto do título, que é
usado diretamente na reação seguinte. GCMS (m/z 114).

2-bromo-4-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}tieno[3,2-
c]piridino-7-carbonitrila.

20 A uma solução de 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-
carbonitrila (400 mg, 1,46 mmol) em NMP (2,0 ml) são adicionados
carbonato de potássio (605 mg, 4,38 mmoles) e (3S)-1-metilpiperidin-3-amina
(333 mg, 2,92 mmoles). A mistura de reação é aquecida até 130° C até p
LCMS indicar a conclusão da reação. A mistura de reação é resfriada até
25 temperatura ambiente e aproximadamente 100 ml de água são adicionados. O
sólido resultante é filtrado e secado no vácuo para produzir o composto do
título. LCMS (ES, M + H = 353).

4-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-
c]piridino-7-carbonitrila.

A 2-bromo-4-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}tieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (512 mg, 1,46 mmol) são adicionados carbonato de cézio (1,43 g, 4,38 mmoles), ácido fenil borônico (306 mg, 2,19 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (169 mg, 0,146 mmol), e dioxano/água (4 ml/2 ml). A reação é aquecida até 80° C por uma hora depois do que a reação é resfriada até temperatura ambiente, filtrada, e purificada usando cromatografia em gel de sílica (hexanos a 100 % para EtOAc a 100 %) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 349).

4-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

A um frasco que contém 4-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila é adicionado 5,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada através de LCMS. HCl 12 N adicional é adicionado após doze horas para produzir a conversão completa ao produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com água e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂ a 100 % para MeOH/CH₂Cl₂ a 20 %/NH₄OH a 3 %) para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,93 - 1,55 (m, 4H). LCMS (ES, M + H = 367).

Exemplo 131

2-(4-cianofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

2-bromo-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida sódico (75 mg, 0,2 mmol), ácido 4-cianofenilborônico (44,1 mg, 0,30 mmol), carbonato de cézio (260 mg, 0,80 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol), são dissolvidos em 2 ml de dioxano e 0,5 ml de água. A mistura de reação é aquecida até 80° C por 2 horas. O solvente é removido no vácuo e o

resíduo é purificado através de HPLC preparatório (gradiente de H₂O/CH₃CN/TFA a 0,1 %). O sal de trifluoroacetato obtido após a liofilização é dissolvido em MeOH, e tratado com HCl 4N em dioxano, depois agitado na temperatura ambiente por várias horas. O composto do título é isolado como o sal de cloridreto (44 mg, 54 %) após a remoção do solvente no vácuo e secagem sob alto vácuo. ¹H RMN δ 9,36 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (q, 4H), 7,56 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 378).

O seguinte exemplo 132 é preparado em uma maneira similar.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H NMR (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
132	Ácido (4-{7-(amino-carbonil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridin-2-il}fenil) acético	410,5	411	8,74 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (m, 2H)

Exemplo 133

4-{[(2S)-2-amino-3-hidroxipropil]amino}-2-feniltieno(3,2-c]piridino-7-carboxamida

3-amino-N-((benzilóxi)carbonil]-1-alaninato de metila.

A um frasco que contém 3-amino-N-[(benzilóxi)carbonil]-1-alaninato de metila (5,0 g, 21,0 mmoles) equipado com uma barra de agitação magnética é adicionado MeOH seco (100 ml). Gás HCl é borbulhado na solução/pasta por cerca de 10 minutos com agitação. A reação exotérmica vai de um branco turvo para límpido/incolor após cerca de 2 minutos. Esta solução é agitada durante a noite antes de concentrar no vácuo e secar para fornecer o composto do título (6,0 g, 98 %) como um sal de cloridreto branco cristalino. ¹H RMN δ 3,05 (t, 1H), 3,19 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,35 (br s, 3H). LCMS (ES, M + H = 253).

N-((benzilóxi)carbonil]-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-

c]piridin-4-il)-amino]-1-alaninato de metila.

A uma solução agitada de 4-cloro-2-bromo-tieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (0,53 g, 1,9 mmol) e sal de cloridreto de 3-amino-N-[(benzilóxi) carbonil]-1-alaninato de metila (0,66 g, 2,3 mmoles) em NMP (4 ml) é adicionado carbonato de potássio (0,44 g, 3,2 mmoles). A mistura heterogênea é aquecida até 80° C por 2 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e depois adicionada a ~50 ml de água. O produto (1,2 g) é isolado através de filtração e é secado para produzir um sólido marrom escuro.

O sólido é purificado usando MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 0 a 100 %) para fornecer o composto do título (0,41 g). LCMS (ES, M + H = 489, 491; M - H = 487, 489).

N-((benzilóxi)carbonil)-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-L-alaninato de metila.

A um frasco purgado com nitrogênio que contém N-[(benzilóxi)carbonil]-3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)-amino]-1-alaninato de metila (0,41 g 0,85 mmol) são adicionados ácido fenilborônico (0,21 g, 1,7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,10 g, 0,085 mmol), carbonato de cézio (0,83 g, 2,5 mmoles), água (2 ml), e dioxano (6 ml). Esta mistura de reação é trazida até 80° C por 15 minutos, e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente. A purificação por MPLC (SiO₂; EtOAc/Hexanos de 0 a 50 %) forneceu o composto do título (89 mg). LCMS (ES, M + H = 487).

[(1S)-2-((7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)aminol-1-(hidróximetil) etil]carbamato de benzila.

A um frasco que contém N-[(benzilóxi)carbonil]-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-alaninato de metila (89 mg, 0,18 mmol) dissolvido em THF (9,5 ml)/MeOH (0,5 ml), é adicionado NaBH₄ (0,014 g, 0,37 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada através de LCMS. Após 40 minutos, a reação é completada. O solvente é concentrado no vácuo para fornecer o

composto do título, 83 mg (100 %), que é usado diretamente na próxima reação. LCMS (ES, M + H = 459).

4-{{{(2S)-2-amino-3-hidroxipropil}amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

- 5 Em um frasco equipado com um barra de agitação magnética é adicionado [(1S)-2-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-1-(hidroximetil)etil]carbamato de benzila (83 mg, 0,18 mmol) e HCl 12 N (5 ml). Esta pasta é agitada por 24 horas. O solvente é removido no vácuo, e o resíduo é purificado através de MPLC (SiO₂; NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ de 50 a 100 % (1:7:92)) para fornecer o composto do título (23 mg). ¹H RMN δ 1,35 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,87 (q, 1H), 4,45 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 343).

- 15 O seguinte exemplo 134 é preparado em uma maneira análoga ao Exemplo 133 usando 3-amino-N-[(benzilóxi)carbonil]-D-alaninato de metila ao invés de 3-amino-N-[(benzilóxi)carbonil]-1-alaninato de metila na primeira etapa.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
134	4-{{{(2R)-2-amino-3-hidroxipropil}amino}-2-feniltieno-[3,2-c]piridino-7-carboxamida	342,42	343	8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,76 (t, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 1H), 2,0 (br s, 2H)

Exemplo 135

- 20 3-{[7-(aminocarbonil)-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il]-amino}-D-alanina

- N-[(benzilóxi)carbonil]-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-D-alanina (54 mg, 0,11 mmol) [um intermediário preparado no exemplo 134 em uma maneira análoga daquele preparado no Exemplo 133] é dissolvido em 4 ml de HCl 12 N e agitado durante a noite. A mistura de 25 reação é evaporada e secada sob alto vácuo. O produto do título é isolado

como o sal de trifluoroacetato (19 mg, 48 %) após purificação através de HPLC preparatório. ^1H RMN δ 8,65 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,1-8,3 (br s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H). LCMS (ES, M + H = 357).

5 Exemplo 136

4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-piridin-4-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

3-[(7-ciano-2-piridin-4-iltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

10 A 3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (183 mg, 0,418 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,00 ml) é adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19,3 mg, 0,017 mmol), iodeto de cobre (15,9 mg, 0,084 mmol), e 4-(tributilestanil)piridina (185 mg, 0,502 mmol). A mistura de reação é agitada a 80° C sob uma
15 atmosfera de nitrogênio até o LCMS indicar a conclusão da reação. A mistura de reação preta resultante é filtrada, lavada com EtOAc, concentrada sob pressão reduzida, e purificada através de cromatografia em gel de sílica (CH_2Cl_2 a 100 % para MeOH/ CH_2Cl_2 a 20 %) para produzir 103 mg (51 % de rendimento) do composto do título. LCMS (ES, M + H = 436).

20 4-((3S)-piperidin-3-ilaminol-2-piridin-4-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

A um frasco que contém 3-[(7-ciano-2-piridin-4-iltieno [3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado 2,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada esta é monitorada por LCMS.
25 HCl 12 N adicional é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa ao produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com água e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH_2Cl_2 a 100 % para MeOH/ CH_2Cl_2 a 20 %/ NH_4OH a 3 %) para produzir o composto do título. ^1H

RMN δ 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (2H), 3,09 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (d, 2H). LCMS (ES, M + H = 354).

O seguinte exemplo 137 é preparado em uma maneira análoga usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; S ppm) a menos que de outro modo mencionado
137	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-piridin-3-iltieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida	353,45	354	1,54 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,54 (br s, 2H), 8,95 (s, 1H)

Exemplo 138

2-(feniletinil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

2-iodo-4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

Uma solução de 4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (4,0 g, 22 mmol) em uma mistura de 50:50 de DMF/Ácido acético (32 ml) é carregada com N-iodossuccinimida (10,2 g, 44 mmoles). A mistura de reação escura é aquecida até 80° C por 12 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação é adicionada a ~150 ml de água enquanto agitando. O pH da solução turva é ajustado de 9 a 10 com NaHCO₃. O produto é obtido por filtração, lavando com água, e secando em um forno a vácuo (5,0 g, 76 %). ¹H RMN δ 12,5 (br s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 303, M - H = 301).

4-cloro-2-iodotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

Uma solução de 2-iodo-4-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (5,0 g, 16,6 mmoles) dissolvida em POCl₃ (50 ml) é aquecida até o refluxo durante a noite. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação é concentrada até a secura sob vácuo. Os sólidos são lenta e cuidadosamente colocados em suspensão em ~300 ml de água. O produto é obtido através de filtração, seguido por lavagem com água, NaHCO₃ sat., água, e secando em

um forno a vácuo (4,3 g, 84 %). ^1H RMN δ 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 321).

(3S)-3-((7-ciano-2-iodotieno[3,2-c]piridin-4-il)aminolpiperidino-1-carboxilato de terc-butila.

5 A uma solução agitada de 4-cloro-2-iodotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (2,5 g, 7,8 mmoles) e (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (1,9g, 9,4 mmoles) em NMP (14 ml) é adicionado carbonato de potássio (2,2 g, 15,6 mmoles). A mistura heterogênea é aquecida até 80° C por 2 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e depois adicionada de
10 ~100 a 150 ml de água. Filtração e secagem forneceu o produto como um sólido marrom escuro (4,4 g, 100 %), que é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. LCMS (ES, M + H = 485; M - H, 483).

(3S)-3-{[7-ciano-2-(feniletinil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

15 A (3S)-3-[(7-ciano-2-iodotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-piperidino-1-carboxilato de terc-butila (150 mg, 310 mmoles) em N,N-dimetilformamida (1,00 ml) são adicionados $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (16,1 mg, 0,023 mmol), iodeto de cobre (4,40 mg, 0,023 mmol), TEA (0,130 ml, 0,930 mmol), e fenilacetileno (81,7 μL , 0,744 mmol). A mistura de reação é agitada na
20 temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio até o LCMS indicar a conclusão da reação. À mistura de reação resultante é adicionado 10 ml água seguido pela extração da mistura com EtOAc (4 x 20 ml), secando as camadas orgânicas com MgSO_4 , filtrando, e concentrando o solvente sob pressão reduzida para produzir um resíduo preto, que é purificado por HPLC
25 preparatório (MeCN de 5 a 95 %, H_2O , TFA a 0,1 %) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 459).

2-(feniletinil)-4-((3S)-piperidin-3-ilamino)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

A um frasco que contém (3S)-3-{[7-ciano-2-

(feniletinil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado 1,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada por LCMS. HCl 12 N adicional é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa ao produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é resfriada até 0° C e tratada com NaOH 6 N às gotas até um pH de 12 ser obtido. A mistura é extraída com EtOAc além de CH₂Cl₂/MeOH (1/1), as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas no vácuo para produzir o produto que é purificado através de HPLC preparatório (MeCN de 5 a 95 %, H₂O, TFA a 0,1 %) produzindo o composto do título. ¹H RMN δ 1,99 - 1,63 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,71 - 8,57 (sobreposição de m e s, 2H). LCMS (ES, M + H = 377).

Os seguintes exemplos de 139 a 145 são preparados em uma maneira análoga ao exemplo 1 usando (3S)-3-[(7-ciano-2-iodotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila na etapa 8.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
139	2-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	385,47	386	1,82 - 1,62 (m, 2H), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (sobre-posição de s e m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)
140	2-[4-(aminocarbonil)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,49	396	1,78 - 1,64 (m, 2H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,05 - 7,98 (m, 4H), 8,30 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,76 (br s, 2H)
141	2-[3-(aminocarbonil)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,49	396	1,80 - 1,66 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,87 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,80 (br m, 2H)
142	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-pirimidin-5-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	354,44	355	1,80 - 1,70 (m, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 3,15 - 2,96 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,17 (br s, 3H), 9,50 (br s, 1H)

143	4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	342,43	343	1,81 - 1,57 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (m, 3H), 8,53 (m, 1H), 8,78 (m, 2H)
144	2-[2-(aminocarbonil)-fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	395,49	396	1,74 - 1,61 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (M, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 6H), 7,75 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (br s, 2H)
145	2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	383,47	384	8,70 (m, 2H), 8,53 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,19 - 1,69 (m, 4H)

Exemplo 146

2-(1H-indazol-1-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

(3S)-3-{[7-ciano-2-(1H-indazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}-piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de CuI (2,7 mg, 0,014 mmol), indazol (79,2 mg, 0,670 mmol), e carbonato de cézio (191 mg, 0,586 mmol) sob nitrogênio são adicionado a (3S)-3-[(7-ciano-2-iodotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (135 mg, 0,279 mmol), trans-1,2-cicloexanediâmina (4,2 µL, 0,056 mmol) e 1,4-dioxano anidro (1,0 ml). A mistura de reação é agitada a 110° C por 24 horas até o ponto que a reação é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com CH₂Cl₂. A mistura é filtrada e os solventes são removidos sob pressão reduzida. O resíduo preto é purificado através de HPLC preparatório (MeCN de 5 a 95 %, H₂O, TFA a 0,1 %) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 475).

2-(1H-indazol-1-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida.

A um frasco que contém (3S)-3-{[7-ciano-2-(1H-indazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butila é adicionado 1,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada por LCMS. HCl 12 N adicional é

adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa ao produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é resfriada até 0° C e tratada com NaOH 6 N às gotas até um pH de 12 ser obtido. A mistura é extraída com EtOAc além de CH₂Cl₂/MeOH (1/1), as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas no vácuo para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 1,73 - 1,61 (m, 2H), 2,00 - 1,80 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 393).

O seguinte exemplo 147 é preparado em uma maneira similar.

Exemplo	Nome IUPAC	MW (g/mol)	MS (ES, M+H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
147	2-(1H-imidazol-1-il)-4-[(3S)-piperidin-3-il-amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	342,43	343	1,82 - 1,70 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,58 (s, 1H)

Exemplo 148

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino][1,3]tiazolo[4,5-d]piridino-7-carboxamida

2-fenil-tiazol-5-carbaldeído. A uma solução de 2-cloroalonaldeído (500 mg, 4,69 mmoles) em 5,00 ml acetona é adicionado tiobenzamida (643 mg, 4,69 mmoles). A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente até que a LCMS que indique a reação está completa. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o sólido resultante é usado diretamente na etapa seguinte.

¹H RMN δ 7,57 (m, 3H), 8,09 (d, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 190).

Ácido (2E)-3-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acrílico. A 2-fenil-tiazol-5-carbaldeído (888 mg, 4,69 mmoles) é adicionado ácido malônico (684 mg, 6,57 mmoles), piridina (0,859 ml), e piperidina (0,046 ml). A mistura resultante é aquecida até o refluxo por seis horas seguida pelo resfriamento

até a temperatura ambiente. A mistura de reação é vertida em água (20 ml) e após agitar por 10 minutos, o sólido resultante é filtrado, enxaguado com água, e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (899 mg, 83 % de rendimento).

5 ^1H RMN δ 6,25 (d, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 12,57 (br s, 1H). LCMS (ES, $M + H = 232$).

(2E)-3-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acrilóil azida. A uma solução de ácido (2E)-3-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acrílico (899 mg, 3,89 mmoles) em 15,0 ml de acetona a 0° C é adicionado cloroformiato de isobutila (0,661 ml, 5,05 mmoles) às gotas. A solução resultante é agitada por uma hora a 0° C depois do que uma solução de azida de sódio (328 mg, 5,05 mmoles) em 3,00 ml de água é adicionada. A reação é agitada por trinta minutos a 0° C, seguida por aquecimento até a temperatura ambiente e agitar um adicional em trinta minutos. Água (50 ml) é adicionada à solução resultante. A filtração do sólido amarelo, seguida por lavagem com água, produz 884 mg (89 % de rendimento) do composto do título. ^1H RMN δ 6,40 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. A uma solução de éter fenílico (3,60 ml) e tributilamina (0,900 ml) a 230° C é adicionado às gotas 5-[(1E)-3-oxo-3-(2¹-triaz-1-en-2-in-1-il)prop-1-en-1-il]-2-fenil-1,3-tiazol em aproximadamente 5,00 ml de CH_2Cl_2 . A mistura é agitada a 230° C por trinta minutos depois do que a reação é resfriada até temperatura ambiente, seguida pela adição de 50 ml hexano para produzir sólido amarelado. O sólido resultante é lavado com hexano e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (84 % de rendimento). ^1H RMN δ 6,96 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 11,76 (br s, 1H).

7-bromo-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona. A uma solução de 2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona (600 mg, 2,61 mmoles) em ácido acético (8,00 ml) é adicionado bromo às gotas (0,144 ml, 2,81

mmoles). A mistura de reação é aquecida até o refluxo por trinta minutos. Após trinta minutos, a solução é resfriada até a temperatura ambiente, e 40 ml de água é adicionado. O sólido remanescente é filtrado, enxaguado com água, e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (728 mg, 90 % de rendimento). ^1H RMN δ 7,56 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 8,06 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 309).

4-cloro-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carbonitrila. A 7-bromo-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona (728 mg, 2,35 mmoles) em aproximadamente 10,0 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) é adicionado cianeto de cobre (I) (464 mg, 5,18 mmoles). A reação é agitada no refluxo por 10 horas seguida pelo resfriamento até a temperatura ambiente. Uma solução de cloreto de ferro (III) (4,57 g, 28,2 mmoles) dissolvida em 1,30 ml de HCl concentrado e 7,30 ml de água é depois adicionado. A mistura é agitada por quinze minutos a 70° C, seguida pelo resfriamento até a temperatura ambiente. Água (40,0 ml) é adicionada e o sólido é filtrado e secado sob pressão reduzida. O sólido resultante é tratado com 7,00 ml de oxiclreto de fósforo e ajustado até o refluxo por 4 horas depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente. Os solventes são removidos a vácuo. O resíduo é dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com NaHCO_3 saturado, e as camadas orgânicas secadas com MgSO_4 , filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O sólido resultante é purificado pela cromatografia em gel de sílica (100 % CH_2Cl_2) para produzir o composto do título (189 mg, 30 % de rendimento). ^1H RMN 7,83 - 7,74 (m, 3H), 8,22 (d, 2H), 8,95 (s, 1H). LCMS (ES, M - H = 272).

(3S)-3-[(7-ciano-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de 4-cloro-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carbonitrila (189 mg, 0,690 mmol) em NMP (3,0 ml) é adicionado carbonato de potássio (229 mg, 1,66 mmol) e (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (691 mg, 3,45 mmoles). A mistura de reação é aquecida até 100° C até que LCMS indicasse a conclusão

da reação. A mistura de reação é depois filtrada, produzindo um óleo viscoso que é purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) e concentrado até a secar para produzir 255 mg do composto do título (85 % de rendimento). ¹H RMN δ 1,35 (s, 9H), 1,96 - 1,69 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 4,07 - 3,66 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,96 (br s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,49 (s, 1H). LCMS (ES, M + H = 436).

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino][1,3]tiazolo[4,5-c]-piridino-7-carboxamida. A (3S)-3-[(7-ciano-2-fenil[1,3]tiazolo[4,5-c] piridino-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (255 mg) é adicionado 3,00 ml de HCl 12 N. A solução turva é agitada na temperatura ambiente e monitorada quanto a conclusão pela LCMS. A mistura de reação é resfriada até 0° C e tratada com NaOH 6 N às gotas até que o pH de 12 seja obtido. A mistura é extraído com EtOAc além de CH₂Cl₂/MeOH (1/1), as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo para produzir o produto que é purificado pela HPLC preparativa (5 a 95 % de MeCN, H₂O, TFA a 0,1 %) para produzir 100 mg do composto do título (48 % de rendimento). ¹H RMN δ 1,99 - 1,65 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,2 - 6,2 (br s, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,67-8,61 (sobreposição de m e s, 2H). LCMS (ES, M + H = 354).

Os seguintes exemplos 149 a 155 são preparados de uma maneira análoga ao exemplo 148 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
149	4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metoxifenil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	343,41	344	(400,132 MHz) 2,93 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,67 (br t, 1H), 8,06 (br s, 3H), 8,09 (d, 3H), 8,61 (s, 1H)
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado

150	4-{{2-(dimetilamino)etil}-amino}-2-(4-metoxifenil)[1,3]-tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	371,46	372	(400,132 MHz) 2,23 (s, 6H), 2,55 (t, 2H), 3,67 (dt, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,39 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,62 (s, 1H)
151	2-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	383,47	384	(400,132 MHz) 1,56 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,59 (s, 1H)
152	2-(4-metoxifenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino][1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	383,47	384	(400,132 MHz) 1,50 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,38 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,60 (s, 1H)
153	4-[(3-aminopropil)amino]-2-(4-metoxifenil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	357,44	358	(400,132 MHz) 1,73 (m, 2H), 1,76 (br s, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,64 (dt, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,60 (s, 1H)
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
154	2-(4-metoxifenil)-4-(pirrolidin-3-ilamino)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	369,45	370	(400,132 MHz) 2,11 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,38 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,62 (s, 1H)
155	4-(azetidin-3-ilamino)-2-(4-metoxifenil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridino-7-carboxamida	355,42	356	(400,132 MHz) 3,71 (d, 4H), 3,87 (s, 3H), 5,01 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,60 (s, 1H)

Exemplo 156

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]furo[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Ácido (2E)-3-(5-fenil-2-furil)acrílico. 5-fenil-2-furilaldeído

- 5 (2,82 g, 16,4 mmoles) é tratado com ácido malônico (2,4 g, 23,0 mmoles), piridina (3 ml) e piperidina (0,16 ml). A mistura é aquecida no refluxo por 6 horas antes de ser resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é depois vertida em água (50 ml) com agitação. O sólido amarelo resultante é filtrado, lavado com água e secado ao ar para fornecer o composto do título (3,5 g, 99

%). ^1H RMN δ 12,39 (br s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,33 (d, 1H). LCMS (ES, $M + H = 215$).

(2E)-3-(5-fenil-2-furil)acrilóil azida. A uma solução de ácido (2E)-3-(5-fenil-2-furil)acrílico (1,63 g, 7,6 mmoles) e Et_3N (1,40 ml, 9,9 mmoles) em acetona (20 ml) a 0°C é adicionado às gotas ClCO_2iBu (1,3 ml, 9,9 mmoles). Após agitar por 1 hora a 0°C , azida de sódio (643 mg, 9,9 mmoles) em água (5 ml) é adicionado e a mistura resultante é agitada a 0°C por um adicional de 30 minutos e depois na temperatura ambiente por 30 minutos antes de adição de água (100 ml). A filtração dá o composto do título como um sólido amarelo, que é lavado com água e secado ao ar (1,21g, 67 %). ^1H RMN δ 7,88 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,44 (d, 1H). LCMS (ES, $M + H = 240$).

2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona. A uma mistura agitada de éter fenílico (36,4 ml) e Bu_3N (9,1 ml) a 230°C é adicionada às gotas uma solução de (2E)-3-(5-fenil-2-furil)acrilóil azida (2,29 g, 9,56 mmoles) em CH_2Cl_2 (18 ml). A taxa de adição é controlada tal que a temperatura interna permaneceu acima de 190°C . Após a adição, a solução marrom resultante é agitada por 30 minutos antes de resfriar até a temperatura ambiente. Hexanos (90 ml) são adicionados e o sólido amarelo é filtrado, lavado com hexano e secado ao ar para produzir o composto do título (1,3 g, 64,5 %). ^1H RMN δ 11,51 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,48 (t, 3H), 7,37 (m, 2H), 6,70 (d, 1H). LCMS (ES, $M + H = 212$).

7-bromo-2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona. Uma solução de 2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (369 mg, 1,75 mmol) em ácido acético (5 ml) na temperatura ambiente é tratada com bromo (320 mg, 1,93 mmol) e a mistura resultante é aquecida no refluxo por 30 minutos. Após resfriar até a temperatura ambiente, água (20 ml) é adicionado à mistura. O sólido amarelo que formou é filtrado, lavado com água e secado ao ar para produzir uma mistura de composto do composto do título e 6,7-dibromo-2-fenilfuro[3,2-

c]piridin-4(5H)-ona (2:1, 400 mg, 52 %) que é usada diretamente na etapa seguinte.

4-oxo-2-fenil-4,5-diidrofuro[3,2-c]piridino-7-carbonitrila.

Uma mistura de 7-bromo-2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (472 mg, 1,63 mmol) e CuCN (320 mg, 3,58 mmoles) em DMF é aquecida no refluxo por 16 horas antes de resfriar até a temperatura ambiente. Uma solução de FeCl₃ (3,32 g, 20 mmoles) em HCl concentrado (0,9 ml) e água (5 ml) é depois adicionado para decompor o complexo de ferro. A mistura é agitada a 70° C por 15 minutos e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente. Água (35 ml) é adicionada e um sólido amarelo é formado que é filtrado, lavado com água e secado ao ar. A mistura do composto do título e 4-oxo-2-fenil-4,5-diidrofuro[3,2-c]piridino-6,7-dicarbonitrila é levada para a etapa seguinte sem purificação.

4-cloro-2-fenilfuro [3,2-c]piridino-7-carbonitrila. 4-oxo-2-fenil-4,5-diidrofuro[3,2-c]piridino-7-carbonitrila bruta é tratada com POCl₃ (5 ml) e a mistura aquecida no refluxo por 4 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre CH₂Cl₂ e solução aquosa de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é separada e secada em sulfato de magnésio. A remoção do solvente seguida pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluentes: CH₂Cl₂ e MeOH) deu o composto do título como um sólido branco (287 mg, 69,7 % para duas etapas). ¹H RMN δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (m, 3H). LCMS (ES, M + H = 254).

(3S)-3-[(7-ciano-2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma mistura de 4-cloro-2-fenilfuro[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (287 mg, 1,13 mmol) e carbonato de potássio (376 mg, 2,72 mmoles) em NMP (5 ml), é adicionado (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (1,14 g, 5,67 mmol), e a mistura resultante é agitada a 110° C por 16 horas. A mistura é depois esfriada e água (50 ml) é adicionada e o precipitado que é formado é filtrado para fornecer o

composto do título (178 mg).

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]furo[3,2-c]piridino-7-carboxamida. (3S)-3-[(7-ciano-2-fenilfuro[3,2-c]piridin-4-il)amino]-piperidino-1-carboxilato de terc-butila (178 mg). é tratado com HCl conc. (5 ml) e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante a noite. Após da remoção do solvente, o resíduo é purificado pela HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de trifluoroacetato. O sal é dissolvido em MeOH (1 ml), e depois carregado com HCl 4 N/Dioxano (2 ml). Depois de agitar durante a noite, o sólido branco é filtrado e secado ao ar para produzir o composto do título (53 mg). ¹H RMN δ 9,14 (br s, 1H), 8,89 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,45 (t, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 337).

Exemplo 157

2-metil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Ácido (2E)-3-(5-metil-2-tienil)acrílico. A 5-metiltiofeno-2-carbaldeído (13,1 ml, 120 mmoles) é adicionado ácido malônico (17,5 g, 168 mmoles), piridina (22,0 ml), e piperidina (1,18 ml). A mistura resultante é aquecida até o refluxo durante a noite seguida pelo resfriamento até a temperatura ambiente. A mistura de reação é depois vertida em água (200 ml) e depois de agitar por 10 minutos, o sólido resultante é filtrado, enxaguado com água, e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (13,2 g, 66 % de rendimento). ¹H RMN S 12,3 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,36 (s, 3H). LCMS (ES, M + H = 169).

(2E)-3-(5-metil-2-tienil)acrilóil azida. A uma solução de ácido (2E)-3-(5-metil-2-tienil)acrílico ácido (13,2 g, 78,3 mmoles) em 300 ml de acetona a 0° C é adicionado cloroformiato de isobutila (13,3 ml, 102 mmoles) às gotas. A solução resultante é agitada por uma hora a 0° C depois do que

uma solução de azida de sódio (6,63 g, 102 mmoles) em 64,0 ml de água é adicionado. A reação é depois agitada por trinta minutos a 0° C, seguida por aquecimento até a temperatura ambiente e agitar um adicional em trinta minutos. Água (500 ml) é adicionada à solução resultante. A filtração do sólido amarelo, que é lavado com água, produziu o composto do título (83 % de rendimento). ¹H RMN δ 7,85 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,32 (s, 3H).

2-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona. A uma solução de éter fenílico (149 ml) e tributilamina (37,0 ml) a 230° C é adicionado às gotas (2E)-3-(5-metil-2-tienil)acrilóil azida (7,60 g, 39,3 mmoles) em aproximadamente 5,00 ml de CH₂Cl₂. A mistura é agitada a 230° C por trinta minutos depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente, seguida pela adição de 200 ml hexano para produzir sólido amarelado. O sólido resultante é lavado com hexano e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (4,84 g, 74 % de rendimento). ¹H RMN δ 11,3 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,32 (s, 3H).

7-bromo-2-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona. A uma solução de 2-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (4,84 g, 28,9 mmoles) em ácido acético (84,0 ml) é adicionado bromo às gotas (1,64 ml, 31,8 mmoles). A mistura de reação é aquecida até o refluxo por uma hora. Depois de uma hora, a solução é resfriada até a temperatura ambiente, e água é adicionada até que sólido é formado. O sólido remanescente é filtrado, enxaguado com água, e secado sob vácuo para produzir o composto do título (6,01 g, 85 % de rendimento). ¹H RMN δ 11,7 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,38 (s, 3H). LCMS (ES, M + H = 245).

4-cloro-2-metiltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila. A uma solução de 7-bromo-2-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (2,76 g, 11,3 mmoles) em aproximadamente 24,0 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) é adicionado cianeto de cobre (I) (2,22 g, 24,9 mmoles). A reação é agitada no

refluxo por 10 horas seguida pelo resfriamento até a temperatura ambiente. Uma solução de cloreto de ferro (III) (11,0 g, 67,8 mmoles) dissolvida em 6,30 ml de HCl concentrado e 35,0 ml de água é depois adicionada. A mistura é agitada por quinze minutos a 70° C, seguida pelo resfriamento até a

5 temperatura ambiente. Água (192 ml) é adicionada e o sólido é filtrado e secado sob pressão reduzida. O sólido resultante é depois tratado com 34,0 ml de oxiclreto de fósforo e ajustado até o refluxo por 4 horas depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente. Os solventes são removidos a vácuo. O resíduo é dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com NaHCO₃ saturado, e as

10 camadas orgânicas secadas com MgSO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título (943 mg, 40 % de rendimento). ¹H RMN δ 8,78 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,33 (s, 3H). LCMS (ES, M + H = 209).

(3S)-3-((7-ciano-2-metiltieno[3,2-c]piridin-4-

il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de 4-cloro-2-

15 metiltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (943 mg, 4,52 mmoles) em NMP (5,0 ml) é adicionado carbonato de potássio (1,49 g, 10,8 mmoles) e (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (2,72 g, 13,6 mmoles). A mistura de reação é aquecida até 130° C até que LCMS indicasse a conclusão da reação. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e

20 aproximadamente 100 ml de água é adicionado. O sólido resultante é filtrado e secado a vácuo para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + Na = 395).

2-metil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino}tieno[3,2-c]piridino-7-

carboxamida. A um frasco que contém (3S)-3-[(7-ciano-2-metiltieno [3,2-

25 c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado 5,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada pela LCMS. Mais HCl 12 N é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa do produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com água e concentrada sob pressão reduzida para

produzir o produto, que é purificado pela cromatografia em gel de sílica (100 % CH_2Cl_2 a 20 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/3$ % de NH_4OH) para produzir o composto do título. ^1H RMN δ 8,42 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,36 (m, 2H). LCMS (ES, $\text{M} + \text{H} = 291$).

Exemplo 158

2-(3-fluorofenil)-7-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[2,3-c]piridino-4-carboxamida

10 Ácido (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrílico. A 3-tiofenoacetonnitrila (166 mmoles) é adicionado ácido gliocílico (174 mmoles), MeOH (332 ml) e carbonato de potássio (174 mmol). A mistura resultante é aquecida até o refluxo por três horas seguida pelo resfriamento até a temperatura ambiente. O sólido resultante é filtrado, enxaguado com MeOH , e secado em uma estufa
15 a vácuo para produzir o composto do título (26,6 g, 90 % de rendimento). LCMS (ES, $\text{M} - \text{H} = 178$).

Cloreto de (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrilóila. A uma solução de cloreto de oxalila (27,3 ml, 313 mmoles) em CH_2Cl_2 (57 ml) é adicionado ácido (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrílico (26,6 g, 149 mmoles) em porções. A
20 solução resultante é agitada na temperatura ambiente até que LCMS indicasse conclusão da reação. A mistura de reação é depois filtrada e enxaguada com CH_2Cl_2 . O filtrado é coletado, concentrado sob pressão reduzida e secado sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo que é usado diretamente na reação seguinte (18,5 g, 63 % de rendimento).

25 (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrilóil azida. A uma solução de azida de sódio (12,2 g, 187 mmoles) em uma mistura 1:1 de dioxano/água (23 ml) é adicionado a 0°C cloreto de (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrilóila (18,5 g, 93,5 mmoles) em 33 ml dioxano. A reação é agitada por 15 minutos a 0°C , seguida por aquecimento da reação até a temperatura ambiente. Após

aproximadamente 1,5 horas, água (100 ml) é adicionada à reação e o sólido resultante é filtrado e secado em uma estufa a vácuo para produzir o composto do título (15,1 g, 82 % de rendimento). ^1H RMN δ 8,24 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,25 (s, 1H). LCMS (ES, M - H = 204).

5 7-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila. A uma solução de éter fenílico (224 ml) e tributilamina (53,0 ml) a 230° C é adicionada às gotas (2Z)-3-ciano-3-(3-tienil)acrilóil azida em aproximadamente 10 ml de CH_2Cl_2 . A mistura é agitada a 230° C por trinta minutos, resfriada até a temperatura ambiente, seguida pela adição de 500 ml
10 hexano, que produz sólido amarelado. O sólido resultante é lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir o composto do título (4,61 g, 44 % de rendimento). ^1H RMN δ 12,4 (br s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,42 (d, 1H).

2-bromo-7-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila. A uma solução de 7-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila (2,30 g,
15 13,1 mmoles) em ácido acético/DMF 1/1 (10 ml) é adicionada N-bromossuccinimida (11,6 g, 65,3 mmoles). A mistura de reação é aquecida até 80° C por uma. A solução é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com 100 ml de água. A reação é depois neutralizada com bicarbonato de sódio saturado seguida pela filtração do sólido resultante, que é secado em
20 uma estufa a vácuo para produzir o composto do título (3,20 g, 96 % de rendimento). ^1H RMN δ 12,7 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, 1H). LCMS (ES, M + H = 256).

2-bromo-7-clorotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila. A 2-bromo-7-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila (3,20 g, 12,5
25 mmoles) é adicionado 45,0 ml de oxicloreto de fósforo. A reação é aquecida até o refluxo durante a noite depois que LCMS indicasse que a reação está completa. A reação é depois resfriada até a temperatura ambiente e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante é adicionado aproximadamente 200 ml de água. O sólido preto é filtrado e enxaguado com

quantidades copiosas de água e secado sob vácuo para produzir o composto do título (2,80 g, 82 % de rendimento). ^1H RMN δ 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

(3S)-3-[(2-bromo-4-cianotieno[2,3-c]piridin-7-il)amino]

piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de 2-bromo-7-clorotieno[2,3-c]piridino-4-carbonitrila (2,80 g, 10,2 mmoles) em NMP (10,0 ml) é adicionado carbonato de potássio (4,23 g, 30,6 mmoles) e (3S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (4,92 g, 24,6 mmol). A mistura de reação é aquecida até 130° C até que a LCMS indique que a reação está completa. A mistura de reação é depois resfriada até a temperatura ambiente e aproximadamente 100 ml de água é adicionado. O sólido resultante é filtrado e secado a vácuo para produzir o composto do título. ^1H RMN δ 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,94 - 1,73 (m, 4H), 1,37 (s, 9H). LCMS (ES, M + H = 338).

(3S)-3-{[4-ciano-2-(3-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridin-7-il]-

amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A (3S)-3-[(2-bromo-4-cianotieno[2,3-c]piridin-7-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (428 mg, 0,979 mmol) é adicionado carbonato de cézio (957 mg, 2,94 mmoles), ácido 3-fluorofenil borônico (206 mg, 1,47 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (113 mg, 0,0979 mmol), e dioxano/água (4 ml/2 ml). A reação é aquecida até 80° C por uma hora depois que a reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e purificada usando cromatografia em gel de sílica (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para produzir o composto do título (241 mg, 54 % de rendimento). LCMS (ES, M + H = 453).

2-(3-fluorofenil)-7-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[2,3-c]

piridino-4-carboxamida. A um frasco que contém (3S)-3-{[4-ciano-2-(3-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridin-7-il]amino}piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado aproximadamente 2,00 ml de PPA. A mistura de reação é agitada a 110° C por 12 horas. A mistura de reação é diluída com 10,0 ml de água e levada até um pH básico com NaOH 6 N. A mistura é depois extraída

com EtOAc (4 x 100 ml) seguida por CH₂Cl₂/MeOH (1/1, 4 x 100 ml), secada em MgSO₄, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto que é purificado pela cromatografia em gel de sílica (100 % de CH₂Cl₂ a 20 % de MeOH/CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH) para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,34 (br s, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,92 - 1,46 (m, 4H). LCMS (ES, M + H = 371).

O seguinte exemplo 159 é preparado de uma maneira análoga usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
159	2-fenil-7-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[2,3-c]-piridino-4-carboxamida	352,46	353	8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 5H), 7,12 (br s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,3 - 3,8 (br s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,01 - 1,20 (m, 4H)

Exemplo 160

2-fenil-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida

2-amino-4-nitrobenzoato de metila. A uma solução de ácido 2-amino-4-nitrobenzóico (24 g, 0,132 mol) em MeOH (500 ml) é lentamente adicionado cloreto de tionila (96 ml). A solução resultante é refluxada durante a noite. No esfriamento, o produto cristalino é isolado pela filtração e secado sob alto vácuo (22,9 g, 88 %). ¹H RMN δ 7,90 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H).

Ácido 4-nitro-2-fenil-1H-indol-7-carboxílico. A uma solução de 2-amino-4-nitrobenzoato de metila (2,2 g, 11,2 mmoles) e acetofenona (2,8 g, 23,3 mmoles) em DMSO (30 ml) resfriada até -15° C é adicionado KOtBu sólido (2,7 g, 24 mmoles). Depois de agitar por 20 minutos e depois por mais 2 horas na temperatura ambiente, a reação é extinta com NH₄Cl sat. (200 ml) e depois agitada por um adicional de 1 hora na temperatura ambiente. O precipitado vermelho é filtrado, lavado com água, e secado sob alto vácuo para fornecer o composto do título (2,85 g, 90 %). ¹H RMN δ 12,05 (s, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 7,89 (d, 2 H) 7,65 (d, 1 H) 7,50 (t, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,41 (d,

1H) 7,30 (br s, 1 H). LCMS (ES, M - H = 281).

4-nitro-2-fenil-1H-indol-7-carboxamida. A uma solução de ácido 4-nitro-2-fenil-1H-indol-7-carboxílico (0,60 g, 2,1 mmoles) e N-metilmorfolina (2,3 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) a -15° C é adicionado cloroformiato de isobutila (0,5 ml, 3,8 mmoles). Depois de agitar por 1 hora, NH₃ (g) é borbuhlado através da mistura de reação por 10 a 15 minutos e depois agitada por um adicional de 1 hora na temperatura ambiente. Depois de remover o solvente, o resíduo é purificado por MPLC (SiO₂; 50 a 100 % de EtOAc/Hexanos) para fornecer o produto como um sólido amarelo escuro (0,50 g, 85 %). ¹H RMN δ 11,72 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,02 (d, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 3 H) 7,47 (d, 1 H). LCMS (ES, M + H = 282; M - H = 280).

4-amino-2-fenil-1H-indol-7-carboxamida. A uma solução agitada purgada com nitrogênio de 4-nitro-2-fenil-1H-indol-7-carboxamida (0,50 g, 17,8 mmoles) dissolvido em MeOH (30 ml) é adicionado 10 % de Pd/C (30 mg). A mistura resultante heterogênea é fixada com um balão de H₂ (g). Depois de agitar durante a noite na temperatura ambiente, a reação é filtrada (0,45 u, Teflon). O filtrado é concentrado a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (0,35 g, 80 %). ¹H RMN δ 10,90 (s, 1 H) 7,74 (d, 3 H) 7,53 (q, 4 H) 7,35 (t, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 6,22 (d, 1 H) 6,10 (s, 2 H). LCMS (ES, M + H = 252; M - H = 250).

3-[[7-(aminocarbonil)-2-fenil-1H-indol-4-il]amino]-piperidino-1-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de 4-amino-2-fenil-1H-indol-7-carboxamida (0,60 g, 2,4 mmoles) e 3-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butila (0,6 g, 2,8 mmoles) dissolvido em AcOH (15 ml) é adicionado Na₂SO₄. A mistura é agitada na temperatura ambiente por 1 hora e depois lentamente carregada com sódio triacetoxiboroidreto de sódio (1,5 g, 7,2 mmoles). A reação é agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura é diluída com EtOAc e

água, lavada com NaHCO₃ sat., em HCl, e NaCl sat.. A camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada, e CIV. O resíduo é purificado por MPLC (SiO₂; 50 a 80 % de EtOAc/Hexanos o produto do título como um sólido castanho (0,3 g, 30 %). LCMS (ES, M + H = 435; M - H = 433).

5 2-fenil-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida. Uma solução agitada de 3-{[7-(aminocarbonil)-2-fenil-1H-indol-4-il] amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butila (0,15 g, 0,35 mmol) em MeOH (10 ml) é carregada com HCl 4,0 N em dioxano (10 ml). A reação é agitada por 2 horas na temperatura ambiente e depois concentrada a vácuo para
10 fornecer o sal de cloridreto. O resíduo é diluído com NH₃ 2,0 N em MeOH (10 ml) e CIV. O resíduo é purificado por MPLC (SiO₂, 10 % de MeOH/ CH₂Cl₂/1,5 % de NH₄OH-20 % de MeOH/ CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH) para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (90 mg, 78 %). ¹H RMN δ 10,87 (s, 1 H) 7,69 (d, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,45 (t, 2 H) 7,28 (t, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,96 (br s, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,02 (d, 1 H) 3,50 (d, 1 H)
15 3,30 (s, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 2 H) 2,84 (d, 1 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,98 (s, 1 H) 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 1,43 - 1,58 (m, 2 H). LCMS (ES, M + H = 335; M - H = 333).

Os seguintes exemplos 161 a 169 são preparados de uma
20 maneira análoga ao exemplo 158 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
161	2-(4-clorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	368,87	369	10,75 (s, 1H), 9,10 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,45 (br s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
162	2-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,89 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).

163	2-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	364,45	365	10,8 (s, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,22 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ HRMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
164	2[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	377,49	378	10,84 (s, 1H), 9,24 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).
165	2-(3-clorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	368,87	369	10,98 (s, 1H), 9,19 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (dd, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,31 (br s, 2H), 6,26 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).
166	2-(3-fluorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,98 (s, 1H), 9,19 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (dt, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,60 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).
167	2-(3-ietoxifenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	364,45	365	10,90 (s, 1H), 9,24 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (dd, 2H), 6,26 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ HRMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
168	2-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida	377,49	378	10,97 (s, 1H), 9,26 (m, 2H), 7,95 (br s, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).
169	4-(piperidin-4-ilamino)-2-piridin-4-il-1H-indol-7-carboxamida	335,41	336	1,41 (td, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,01 (d, 2H), 3,47 - 3,61 (m, 2H), 6,16 - 6,21 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 3H), 8,58 (d, 2H), 11,05 (s, 1H);

Os seguintes exemplos 170 e 171 são preparados pela separação PELA HPLC preparativa quiral do exemplo 160.

Exemplo	Nome IUPAC	PM	MS	¹ HRMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm)
---------	------------	----	----	--

		(g/mol)	(ES, M + H)	a menos que de outro modo mencionado
170	2-fenil-4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-1 H-indol-7-carboxamida	334,42	335	10,87 (s, 1 H) 7,69 (d, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,45 (t, 2 H) 7,28 (t, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,96 (br s, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,02 (d, 1 H) 3,50 (d, 1 H) 3,30 (s, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 2 H) 2,84 (d, 1 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,98 (s, 1H) 1,60-1,72(m, 1H) 1,43-1,58 (m, 2 H).
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	HRMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; S ppm) a menos que de outro modo mencionado
171	2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino] - 1 H-indol-7-carboxamida	334,42	335	10,87 (s, 1 H) 7,69 (d, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,45 (t, 2 H) 7,28 (t, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,96 (br s, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,02 (d, 1 H) 3,50 (d, 1 H) 3,30 (s, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 2H) 2,84(d, 1 H) 2,34-2,46(m, 1 H) 1,98 (s, 1 H) 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 1,43 - 1,58 (m, 2 H).

Os seguintes exemplos 172 e 173 são preparados pela separação pela HPLC preparativa quiral do Exemplo 166

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; 6 ppm) a menos que de outro modo mencionado
172	2-(3-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino] -1 H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,98 (s, 1H), 9,19 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (dt, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,60 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).
173	2-(3 -fluorofenil)-4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-1 H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,98 (s, 1H), 9,19 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (dt, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,60 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Os seguintes exemplos 174 e 175 são preparados pela separação pela HPLC preparativa quiral do Exemplo 161.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
174	2-(4-clorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-carboxamida	368,87	369	10,75 (s, 1H), 9,10 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,45 (br s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (1n, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
175	2-(4-clorofenil)-4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-	368,87	369	10,75 (s, 1H), 9,10 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,45 (br s, 3H), 3,83 (m,

	7-carboxamida			1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
--	---------------	--	--	--

Os seguintes exemplos 176 e 177 são preparados pela separação pela HPLC preparativa quiral do exemplo 162.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
176	2-(4-fluorofenil)-4-[(3 S)-piperidin-3-ilamino]-1 H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,89 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,91 (m, 1 H), 3,41 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
177	2-(4-fluorofenil)-4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-carboxamida	352,41	353	10,89 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,91 (m, 1 H), 3,41 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).

Exemplo 178

N-metil-2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Ácido 4-{[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carboxílico. Ao (3S)-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c] piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (2,00 gramas, 4,60 mmoles) é adicionado HCl 6 N (50 ml) e a solução resultante é aquecida até o refluxo durante a noite ou até que a LCMS indicasse a conversão completa ao produto. A mistura de reação é depois resfriada até a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e secada em uma estufa a vácuo por 24 horas para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 354).

(3S)-3-({7-[(metilamino)carbonil]-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il}amino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila. O ácido 4-{[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxílico

é adicionado a um frasco de fundo redondo que contém HATU (81,0 mg, 0,213 mmol), metilamina (2 M em THF, 0,200 ml, 0,426 mmol), DIPEA (0,037 ml, 0,213 mmol), e DMF (1,0 ml). A reação é agitada na temperatura ambiente por 12 horas depois do que a mistura de reação é lavada com solução saturada de NH₄Cl (2 x 20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. A mistura é purificada usando MPLC (SiO₂; 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 467).

10 N-metil-2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida. Ao (3S)-3-({7-[(metilamino)carbonil]-2-feniltieno[3,2-c] piridin-4-il}amino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado HCl 4 N em solução de dioxano (5,0 ml) e a reação é agitada na temperatura ambiente por 20 minutos depois do que a reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 8,93 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,83 (d, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 367).

O exemplo 179 é sintetizado de uma maneira análoga.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; δ ppm) a menos que de outro modo mencionado
179	2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-N-piridin-4-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	429,55	430	11,57 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62(x, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H)

20 Exemplo 180

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-N-pirazin-2-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Ácido 4-{[3S]-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il}amino}-2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carboxílico. Ao (3S)-3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-

c] piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (2,00 gramas, 4,60 mmoles) é adicionado HCl 6 N (50 ml) e a solução resultante é aquecida até o refluxo durante a noite ou até que a LCMS indicasse a conversão completa ao produto. A reação é depois resfriada até a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e secada em uma estufa a vácuo por 24 horas para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 354).

(3S)-3-({2-fenil-7-[(pirazin-2-ilamino)carbonil]tieno[3,2-c]piridin-4-il}amino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A um frasco de fundo redondo que contém aminopirazina (113 mg, 1,19 mmol) em tolueno (1,0 ml) é adicionado a 0° C trimetilalumínio (2,0 M em hexanos, 0,600 ml, 1,19 mmol). A solução é agitada por trinta minutos na temperatura ambiente e depois adicionada a um frasco de fundo redondo que contém ácido 4-{[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carboxílico (108 mg, 0,238 mmol), HATU (136 mg, 0,358 mmol), DIPEA (0,064 ml, 0,358 mmol), e DMF (1,0 ml). A reação é agitada a 100° C por 12 horas depois do que a mistura de reação é lavada com solução saturada de NH₄Cl (2 x 20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. A mistura é purificada pela HPLC preparativa (5 % a 95 % MeCN/água/ TFA a 0,1 %) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 531).

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-N-pirazin-2-iltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida. Ao (3S)-3-({2-fenil-7-[(pirazin-2-ilamino)carbonil]tieno [3,2-c]piridin-4-il}amino)piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado HCl 4 N em solução de dioxano (5,0 ml) e a reação é agitada na temperatura ambiente por 20 minutos depois do que a reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 11,12 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m,

1H), 4,61 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
LCMS (ES, M + H = 431).

Exemplo 181

4-{[2-(hidroximetil)piperidin-3-il]óxi}-2-feniltieno[3,2-
5 c]piridino-7-carboxamida

2-([terc-butil(dimetil)sililóxi}metil)piridin-3-ol. Ao 2-
(hidroximetil) piridin-3-ol (14,86 g, 91,96 mmoles) em 150 ml de THF é
adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (15,2 g, 101 mmoles) e N,N-
dimetilaminopiridina (20,0 g, 101 mmoles). A reação é agitada na
10 temperatura ambiente por quatro horas depois do que a reação é extraída com
EtOAc (3 x 100 ml) e lavada com água. As camadas orgânicas combinadas
são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão
reduzida para produzir após a purificação pela MPLC (SiO₂; 100 % de
hexanos a 100 % de EtOAc) o composto do título como um sólido branco.
15 LCMS (ES, M + H = 240).

2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piperidin-3-ol. A um
vaso de alta pressão que contém 2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piridin-
3-ol (4,00 g, 16,7 mmoles) é adicionado 10 ml cada de EtOH e água seguida
por óxido de platina (IV) (1,00 g) sob nitrogênio. O vaso de alta pressão é
20 evacuado sob pressão reduzida e colocado em um aparelho de hidrogenação
de Parr a 50 psi (345 kPa)) por 24 horas. A mistura é depois evacuada sob
nitrogênio, filtrada em um leito de terra diatomácea, e enxaguada com
quantidades copiosas de MeOH. O filtrado coletado é concentrado a vácuo
para produzir o composto do título como uma mistura de isômeros
25 (aproximadamente 10 % de um diastereômero menor). LCMS (ES, M + H =
246).

2-bromo-4-{[2-(terc-butil(dimetil)sililóxi)metil]piperidin-3-
ilóxi}tieno [3,2-c]piridino-7-carbonitrila. Ao 2-([terc-
butil(dimetil)silil]óxi}metil) piperidin-3-ol (295 mg, 1,20 mmol) dissolvido

em 3,0 ml de THF é adicionado hidreto de sódio (30,0 mg, 1,20 mmol) e a mistura resultante é agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. Uma pasta fluida de 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (293 mg, 1,07 mmol) em 3,0 ml de THF é depois adicionada e a reação agitada na
 5 temperatura ambiente por uma hora. A mistura resultante é diluída com bicarbonato de sódio (10 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 483).

10 4-{[2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piperidin-3-il]óxi}-2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carbonitrila. À 2-bromo-4-{[2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piperidin-3-il]óxi}tieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (516 mg, 1,07 mmol) é adicionado ácido fenilborônico (194 mg, 1,61 mmol), carbonato de cézio (1,04 g, 3,21 mmoles), dioxano/água (4 ml/2
 15 ml) e depois Pd(PPh₃)₄ (124 mg, 0,107 mmol). A reação é aquecida até 80° C por uma hora depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e purificada usando MPLC (SiO₂; 100 % hexanos a 100 % EtOAc) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 480).

20 4-{[2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piperidin-3-il]óxi}-2-feniltieno [3,2-c]piridino-7-carboxamida. A um frasco que contém 4-{[2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)piperidin-3-il]óxi}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila é adicionado 5,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada pela LCMS. Mais HCl 12 N é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa do
 25 produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com MeOH e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado pela MPLC (SiO₂; 100 % CH₂Cl₂ a 20 % MeOH/CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH) para produzir o composto do título como uma mistura de isômeros (aproximadamente 10 % de diastereômero menor). Os dados analíticos

fornecidos para o isômero maior presente na mistura: ^1H RMN δ 9,31 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 5,70 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 384).

Exemplo 182

4-{[2-(hidroximetil)piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

Ácido 2-(metoxycarbonil)nicotínico. À furo[3,4-b]piridino-5,7-diona (41,0 g, 275 mmol) são adicionado 200 ml de MeOH. A reação é aquecida até o refluxo por aproximadamente uma hora seguido por concentração a vácuo para produzir o composto do título e ácido 3-(metoxycarbonil)piridino-2-carboxílico (2,3:1, respectivamente) como uma mistura de isômeros. LCMS (ES, M + H = 182).

3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridino-2-carboxilato de metila. A uma mistura de ácido 2-(metoxycarbonil)nicotínico e ácido 3-(metoxycarbonil)piridino-2-carboxílico (10,46 g, 57,7 mmoles) é adicionado terc-butanol (100 ml) e TEA (8,85 ml, 63,5 mmoles). A reação é agitada por cinco minutos na temperatura ambiente e depois difenil fosforil azida (13,1 ml, 60,6 mmoles) é adicionada. A reação é aquecida até o refluxo e agitada por aproximadamente quatro horas. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até a secura, re-dissolvida em EtOAc, e lavada com água e bicarbonato de sódio saturado (2 x 20 ml cada). As camadas orgânicas são combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. A mistura é purificada pela cromatografia de coluna (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para produzir o composto do título e 2-[(terc-butoxicarbonil)amino] nicotinato de metila (9,24 g, 64 % de rendimento). LCMS (ES, M + Na = 275).

[2-(hidroximetil)piridin-3-il]carbamato de terc-butila. Ao 3-

[(terc-butoxicarbonil)amino]piridino-2-carboxilato de metila e 2- [(terc-butoxicarbonil)amino]nicotinato de metila (5,00 g, 19,8 mmoles) é adicionado THF/MeOH (30 ml/3 ml) e a reação é resfriada até 0° C depois do que boroidreto de sódio (1,49 g, 39,6 mmoles) é adicionado. A reação é aquecida
5 até a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. A mistura de reação é depois dissolvida em EtOAc e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. As camadas orgânicas são combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título e [3-(hidroximetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butila que
10 são separados pela HPLC preparativa (5 a 95 % de MeCN/água/TFA a 0,1 %). O isômero desejado é confirmado pelos experimentos de 1D NOE RMN. ¹H RMN δ 8,78 (br s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ES, M + H = 225).

[2-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butila. A um
15 vaso de alta pressão que contém [2-(hidroximetil)piridin-3-il]carbamato de terc-butila (1,46 g, 6,51 mmoles) é adicionado 5 ml de cada um de EtOH e água seguidos por óxido de platina (IV) (500 mg) sob nitrogênio. O vaso de alta pressão é evacuado sob pressão reduzida e colocado em um aparelho de hidrogenação de Parr a 50 psi (345 kPa) por 24 horas. A mistura é depois
20 evacuada sob nitrogênio, filtrada em um leito de terra diatomácea, e enxaguada com quantidades copiosas de MeOH. O filtrado coletado é concentrado a vácuo para produzir o composto do título como uma mistura de isômeros. MS m/z 231 (M + H).

3-amino-2-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de benzila.
25 A um frasco de fundo redondo é adicionado [2-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butila (785 mg, 3,41 mmoles), DIPEA (0,653 ml, 3,75 mmol), e CH₂Cl₂ (10 ml). O frasco é resfriado até 0° C e cloridocarbonato de benzila (0,504 ml, 3,58 mmoles) é adicionado. A reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas depois do que a mistura é

extraída com CH₂Cl₂ e EtOAc e lavada com bicarbonato de sódio saturado. As camadas orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado pela MPLC (SiO₂; 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc a 20 % de MeOH/CH₂Cl₂) e tratado diretamente com uma solução de HCl 4 N em dioxano (5 ml) por trinta minutos. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 265).

3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2-

(hidroximetil) piperidino-1-carboxilato de benzila. A um frasco de fundo redondo que contém 3-amino-2-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de benzila (246 mg, 0,932 mmol) é adicionado 2-bromo-4-clorotieno[3,2-c]piridino-7-carbonitrila (128 mg, 0,466 mmol), carbonato de potássio (100 mg, 0,700 mmol) e NMP (5,0 ml). A mistura de reação é aquecida até 80° C e monitorada pela LCMS a cada hora quanto a conclusão depois do que a mistura é resfriada até a temperatura ambiente. Água é adicionada (50 ml) e o sólido resultante é filtrado e secado sob pressão reduzida por 12 horas para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 502).

3-((7-ciano-2-feniltieno[3,2-c]piridin-4-il)amino)-2-

(hidroximetil) piperidino-1-carboxilato de benzila. Ao 3-[(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de benzila (0,466 mmol) é adicionado ácido fenilborônico (0,699 mmol), carbonato de cério (0,932 mmol), dioxano/água (2,0 ml/1,0 ml) e depois Pd(PPh₃)₄ (0,0466 mmol). A reação é aquecida até 80° C por uma hora depois do que a reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrado, e purificado usando MPLC (SiO₂; 100 % hexanos a 100 % EtOAc) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 499).

4-{[2-(hidroximetil)piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-

c]piridino-7-carboxamida. A um frasco que contém 3-[(7-ciano-2-feniltieno[3,2-c] piridin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato

de benzila é adicionado 5,00 ml de HCl 12 N. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente e monitorada pela LCMS. Mais HCl 12 N é adicionado a cada doze horas para produzir a conversão completa do produto desejado. Na conclusão, a mistura de reação é diluída com MeOH e

5 concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto, que é purificado pela HPLC preparativa (5 a 95 % de MeCN/água/TFA a 0,1 %) para produzir o composto do título como uma mistura de isômeros (em uma razão aproximada de 1/1). ^1H RMN δ 9,95 (m, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,44

10 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (m, 2H). LCMS (ES, $M + H = 383$).

Exemplo 183

2-fenil-7-[(3S)-piperidin-3-ilóxi]-1H-benzimidazol-4-carboxamida

15 4-fluoro-3-nitrobenzamida. Ao ácido 4-fluoro-3-nitrobenzóico (12,0 g, 64,8 mmoles) é adicionado CH_2Cl_2 (300 ml), cloreto de oxalila (16,7 ml, 195 mmoles) e aproximadamente 0,100 ml de DMF às gotas. A mistura é agitada na temperatura ambiente por três horas depois do que a reação é resfriada até -78°C e NH_3 líquido é borbuhlado através da solução por

20 aproximadamente vinte minutos. O sólido amarelo resultante é purificado pela MPLC (SiO_2 ; 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para produzir o composto do título (9,00 g, 76 % de rendimento). LCMS (ES, $M - H = 183$).

(3S)-3-[4-(aminocarbonil)-2-nitrofenóxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução que contém (3S)-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butila (3,97 g, 19,7 mmoles) dissolvido em 5,00 ml de DMF é adicionado

25 hidreto de sódio (473 mg, 19,7 mmoles). A solução resultante é agitada na temperatura ambiente por trinta minutos seguida pela adição de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzóico (3,29 g, 17,9 mmoles) dissolvido em 5,00 ml de DMF. A mistura é agitada por doze horas na temperatura ambiente ou até que a LCMS indique a

conversão completa ao produto. À mistura de reação são depois adicionados 20 ml de água e o sólido resultante é filtrado e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (4,15 g, 63 % de rendimento). LCMS (ES, M + H = 366).

(3S)-3-[2-amino-4-(aminocarbonil)fenóxi]piperidino-1-

5 carboxilato de terc-butila.

À solução de (3S)-3-[4-(aminocarbonil)-2-nitrofenóxi] piperidino-1-carboxilato de terc-butila (4,15 g, 11,4 mmoles) dissolvido em 50 ml de MeOH são adicionados 10 % de Pd/C (800 mg). A mistura resultante é carregada com hidrogênio por doze horas ou até que a LCMS indique a conversão completa ao produto. A mistura é filtrada em terra diatomácea e enxaguada com quantidades copiosas de MeOH para produzir o produto desejado após a purificação pela MPLC (SiO₂; 100 % hexanos a 100 % EtOAc a 20 % MeOH/ CH₂Cl₂). LCMS (ES, M + H = 336).

(3S)-3-(4-(aminocarbonil)-2{[imino(fenil)metil]amino}fenóxi)

15 piperidino-1-carboxilato de terc-butila. Trimetil alumínio (2 M em hexanos, 17,9 ml, 35,8 mmoles) é adicionado a 0° C a uma solução de (3S)-3-[2-amino-4-(aminocarbonil)fenóxi]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (1,20 g, 3,58 mmoles) em 20 ml de THF. A mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por uma hora depois do que uma solução de benzonitrila (3,66 ml, 35,8 mmoles) em 10 ml de THF é adicionado. A solução é agitada a 60° C até que a LCMS indicasse o consumo completo de material de partida. A mistura é resfriada até 0° C. Uma solução de sal de Rochelle a 10 % é adicionada às gotas (aproximadamente 20 ml). A mistura é extraída com EtOAc (4 x 20 ml), as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas a 25 vácuo para produzir o material que é purificado em MPLC (SiO₂; CH₂Cl₂ a 20 % de MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o composto do título (464 mg, 30 % de rendimento). LCMS (ES, M + H = 439).

(3S)-3-{[4-(aminocarbonil)-2-fenil-1H-benzimidazol-7-il]óxi}

piperidino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de (3S)-3-(4-

(aminocarbonil)-2-{[imino(fenil)metil]amino} fenóxi)piperidino-1-carboxilato de
 terc-butila dissolvido em 3,0 ml de cada um de MeOH e água é adicionado
 hipoclorito de sódio (0,100 ml, 1,17 mmol) às gotas. A solução resultante é
 agitada na temperatura ambiente por cinco minutos depois do que carbonato de
 5 sódio (148 mg) é adicionado em 3,0 ml de água. A solução é depois aquecida até
 o refluxo e monitorada pela LCMS quanto a conclusão. No consumo do material
 de partida, a mistura é resfriada até a temperatura ambiente, extraída com EtOAc e
 CH₂Cl₂/MeOH (1/1), e as camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio,
 filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. A mistura resultante é purificada
 10 pela MPLC (SiO₂; 100 % de CH₂Cl₂ a 20 % de MeOH/ CH₂Cl₂) para produzir o
 composto do título. LCMS (ES, M + H = 437).

2-fenil-7-[(3S)-piperidin-3-ilóxi]-1H-benzimidazol-4-
 carboxamida. Ao (3S)-3-{[4-(aminocarbonil)-2-fenil-1H-benzimidazol-7-il]óxi}-
 piperidino-1-carboxilato de terc-butila (18,7 mg, 0,043 mmol) é adicionado 5,0 ml
 15 de solução de HCl 4,0 N em dioxano. A reação é agitada na temperatura ambiente
 por aproximadamente trinta minutos, concentrada a vácuo sob pressão reduzida, e
 secada sob alto vácuo para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 9,60 (m,
 1H), 9,10 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,03 (d,
 1H), 5,16 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,00
 20 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 337).

Exemplo 184

2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-
 ilamino] tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida
 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina.
 25 Ao 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazino-1-carboxilato
 de terc-butila (235 mg, 0,656 mmol) são adicionados 5,0 ml de HCl 4 N em
 dioxano e a solução resultante é agitada na temperatura ambiente por duas horas
 depois do que a solução é concentrada sob pressão reduzida para produzir o
 composto do título como um sólido branco. ¹H RMN δ 9,14 (br s, 1H), 7,54 (d,

2H), 6,96 (d, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,25 (s, 12H).

(3S)-3-{{[7-ciano-2-(4-piperazin-1-ilfenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino} piperidino-1-carboxilato de terc-butil. À 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (58,0 mg, 0,225 mmol) é adicionado (3S)-3-
 5 [(2-bromo-7-cianotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila (361 mg, 0,826 mmol), carbonato de cézio (806 mg, 2,48 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (95,4 mg, 0,0826 mmol) e dioxano/ água (2,0 ml/1,0 ml). A reação é agitada a 80° C por trinta minutos, resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, enxaguada com quantidades copiosas de EtOAc, secada em sulfato de magnésio, e
 10 concentrada sob pressão reduzida. A mistura é purificada usando MPLC (SiO₂; 100 % de CH₂Cl₂ a 20 % de CH₃OH/CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH) para produzir o composto do título. LCMS (ES, M + H = 519).

(3S)-3-[(7-ciano-2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato de terc-butila.
 15 Ao (3S)-3-{{[7-ciano-2-(4-piperazin-1-ilfenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino} piperidino-1-carboxilato de terc-butila (74,0 mg, 0,143 mmol) dissolvido em 5,0 ml de THF é adicionado TEA (0,0239 ml, 0,172 mmol) e depois cloreto de metanossulfonila (0,0133 ml, 0,172 mmol) às gotas. A reação é agitada na temperatura ambiente por aproximadamente uma hora depois do que a
 20 mistura de reação é lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título após a purificação usando MPLC (SiO₂; 100 % de CH₂Cl₂ a 20 % de CH₃OH/CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH). LCMS
 25 (ES, M + H = 597).

2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida. Ao (3S)-3-[(7-ciano-2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}tieno[3,2-c]piridin-4-il)amino] piperidino-1-carboxilato de terc-butila é adicionado aproximadamente 5 ml de HCl 12 N e a

solução resultante é agitada na temperatura ambiente por 12 horas ou até que a LCMS indique a conversão completa do produto desejado. A mistura de reação resultante é diluída com MeOH, concentrada sob pressão reduzida e purificada usando MPLC (SiO₂; 100 % de CH₂Cl₂ a 20 % de CH₃OH/CH₂Cl₂/3 % de NH₄OH) para produzir o composto do título. ¹H RMN δ 9,40 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,31 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,38 (m, 5H), 3,25 (m, 5H), 3,03 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). LCMS (ES, M + H = 515).

Os Exemplos 185 a 189 são preparados em uma maneira similar usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
185	2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	478,62	479	9,23 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,58 (m, 5H), 3,45 (m, 2H), 3,24 (m, 5H), 2,04 (sobreposição de s e m, 5H), 1,80 (m, 2H)
186	2-{3-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	514,67	515	9,56 (m, 1H), 8,94 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,32 (m, 8H), 3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 1,79 (m, 4H)
187	2-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	478,62	479	9,44 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,24 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,01 (sobreposição de s e m, 5H), 1,78 (m, 2H)
188	2-(4-piperazin-1-ilfenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	436,58	437	9,82 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,49 (m, 5H), 3,28 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 2H)
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
189	2-(3-piperazin-1-ilfenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	436,58	437	9,65 (m, 1H), 9,21 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,49 (m, 5H), 3,23 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,80 (m, 2H)

Exemplo 190

4-[(4-hidroxipiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida

- Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando trans-3-amino-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de benzila (síntese descrita em J. Med. Chem. 1997, 40, 226) como o material de partida na etapa 7. ^1H RMN δ 9,29 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,40 (dd, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,0 - 4,3 (br s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 369).

O Exemplo 191 é feito em maneira similar

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
191	4-[(4-hidroxipiperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	374,49	375	9,07 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,85 (1n, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,8-4,2 (br s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,71 (m, 1H)

Exemplo 192

- 4-[(3-hidroxipiperidin-4-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 1 porém usando trans-4-amino-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de benzila (síntese descrita em J. Med. Chem. 1997, 40, 226) como o material de partida na etapa 7. ^1H RMN δ 8,85 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (br, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 5,74 (br, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,90 - 1,67 (m, 1H). LCMS (ES, M + H = 369).

O Exemplo 193 é fabricado de uma maneira similar ao exemplo 192.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO; 8 ppm) a menos que de outro modo mencionado
193	4-[(3-hidroxipiperidin-	374,49	375	9,08 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,50 - 8,10

	4-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida			(m, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (br, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,83 (br, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 1H)
--	--	--	--	---

Os Exemplos 194 e 195 são fabricados de uma maneira similar ao exemplo 58 usando os materiais de partida apropriados.

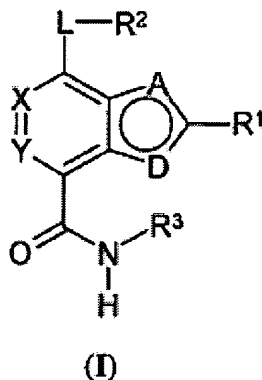
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; b ppm) a menos que de outro modo mencionado
194	4-{etil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	380,51	381	9,26(m, 1H), 8,95(m, 1H), 8,63(s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,77(s, 1H), 7,49(m, 3H), 7,40(m, 2H), 4,75(m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,40(m, 1H), 3,23(m, 2H), 2,87(m, 1H), 1,96(m, 3H), 1,74(m, 1H), 1,174, 3H).
Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
195	4-{etil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	386,54	387	9,1(m, 1H), 8,87(m, 1H), 8,61(s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01(s, 1H), 7,70(m, 3H), 7,51(m, 1H), 4,68(m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,41(m, 1H), 3,20(m, 2H), 2,83(m, 1H), 1,94(m, 3H), 1,74(m, 1H), 1,14(t, 3H).

Os Exemplos 196 e 197 são fabricados de uma maneira similar aos exemplos 69 e 70 usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Nome IUPAC	PM (g/mol)	MS (ES, M + H)	¹ H RMN (300 MHz; d ₆ -DMSO; ppm) a menos que de outro modo mencionado
196	4-[(trans-2-etilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	380,51	381	9,05 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,68 (br s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)
197	4-[(cis-2-etilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida	380,51	381	10,20 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 9,19 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 0,86 (t, 3H)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



em que:

5 A e D são cada um independentemente selecionados de N, CH, S, O e NR⁴;

L é selecionado de NR⁵, O e S;

X e Y são cada um independentemente selecionados de N e CH;

10 R¹ é selecionado de ciano, halo; alquila C₁₋₆, -NR¹¹R¹², alcóxi C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, OR⁶; -CO-carbociclila, -CO-heterociclila, -CO(alquila C₁₋₆), -CONR²⁸R²⁹, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_xheterociclila, S(O)_yNR²⁸R²⁹, e -(alquila C₁₋₆)S(O)_yNR²⁸R²⁹ em que x é independentemente
15 de 0 a 2 e y é independentemente 1 ou 2; e em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰;

20 R² é selecionado de (alquila C₁₋₃)NR⁷R⁸, um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, -CO-carbociclila, -CO-heterociclila, -CO(alquila C₁₋₆), -CONR²⁸R²⁹, -CO₂(alquil C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -CO₂-heterociclila, -CO₂NR²⁸R²⁹, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_xcicloalquila, -S(O)_x-ciclo-alquenila, -S(O)_x-heterociclila,

$S(O)_yNR^{28}R^{29}$, e $-(\text{alquila } C_{1-6})S(O)_y-NR^{28}R^{29}$ em que x é independentemente de 0 a 2 e y é independentemente 1 ou 2 e em que R^2 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{13} ; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} ;

R^3 é selecionado de H, benzila, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, OR^6 , CHO, $-CO$ -carbociclila, $-CO$ (alquil C_{1-6}), $-CONR^{28}R^{29}$, $-S(O)_x(\text{alquila } C_{1-6})$, $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)_x$ -heterociclila, $S(O)_yNR^{28}R^{29}$, e $-(\text{alquila } C_{1-6})S(O)_yNR^{28}R^{29}$ em que x é independentemente de 0 a 2, y é independentemente 1 ou 2 e em que R^3 pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R^{15} ; e em que se o heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{16} ;

R^4 é selecionado de H, alquila C_{1-3} , ciclopila e CF_3 ;

R^5 é selecionado de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e OR^6 ; em que R^5 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{17} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{18} ;

R^6 é selecionado de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^6 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{19} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{24} ;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, e heterociclila; em que R^7 e R^8 independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção $-NH-$, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído

por um grupo selecionado de R^{21} ;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} , cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclila, em que R^{11} e R^{12} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{32} ; e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{33} ;

R^9 , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{32} e R^{34} são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, ciano, isociano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto ($=O$), $-O$ (alquila C_{1-6}), $-O$ -carbociclila, $-O$ -heterociclila, $-O$ -arila, $-OC(O)$ -alquila C_{1-6} , $-NHCHO$, $-N$ (alquila C_{1-6}) CHO , $-NHCONR^{28}R^{29}$, $-N$ (alquila C_{1-6}) $CONR^{28}R^{29}$, $-NHCO$ (alquila C_{1-6}), $-NHCO$ -carbociclila, $-NHCO$ (heterociclila), $-NHCO_2$ (alquila C_{1-6}); $-NHCO_2H$, $-N$ (alquila C_{1-6}) CO (alquila C_{1-6}), $-NHCO_2$ (alquila C_{1-6}), $-NHCO_2$ -carbociclila, $-NHCO_2$ (heterociclila), $-NHCO_2$ (alquila C_{1-6}), $-NHCO_2$ -carbociclila, $-NHCO_2$ (heterociclila), $-OC(O)(NR^{28}R^{29})$, mercapto, $-S(O)_x$ (alquila C_{1-6}), $-S(O)_x$ -carbociclila, $-S(O)_x$ -heterociclila, e $-S(O)_xNR^{28}R^{29}$; em que x é independentemente de 0 a 2, em que R^9 , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{32} e R^{34} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{22} ; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{23} ;

R^{10} , R^{14} , R^{16} , R^{18} , R^{21} , R^{24} , R^{33} , e R^{35} são cada um independentemente selecionados de ciano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, $-O$ (alquil C_{1-6}), $-O$ -carbociclila, $-O$ -heterociclila, $-CHO$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-CO$ (alquila C_{1-6}), $-CO$ -heterociclila, $-CO$ -carbociclila $-CO$ -arila, $-CO_2$ (alquila C_{1-6}), $-CO_2$ -

carbociclila, -CO₂-heterociclila, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2; em que R¹⁰, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁸, R²¹, R²⁴, R³³ e R³⁵ independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no

5 carbono por um ou mais R²⁵ e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁶;

R²² e R²⁵ são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, -NR²⁸R²⁹, ciano, isociano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto(=O), -

10 O(alquila C₁₋₆), -O-carbociclila, -O-heterociclila, -O-arila, -OC(O)alquila C₁₋₆, -NHCHO, -N(alquila C₁₋₆)CHO, -NHCONR²⁸R²⁹, -N(alquila C₁₋₆)CONR²⁸R²⁹, -NHCO(alquila C₁₋₆), -NHCO-carbociclila, -NHCO(heterociclila), -NHCO₂(alquila C₁₋₆); -NHCO₂H, -N(alquila C₁₋₆)CO(alquila C₁₋₆), -NHCO₂(alquila C₁₋₆), carbóxi, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂H, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -OC(O)(NR²⁸R²⁹), mercapto, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_xNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, em

15 que R²² e R²⁵ podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R³⁶ e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁷;

R²³ e R²⁶ são cada um independentemente selecionados de

25 ciano, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C₁₋₆), -O-carbociclila, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO(alquila C₁₋₆), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂(alquila C₁₋₆), -CO₂-carbociclila, -S(O)_x(alquila C₁₋₆), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹;

em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2; em que R^{23} e R^{26} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{30} e em que se o dito heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{31} ;

R^{28} e R^{29} são cada um independentemente selecionados de H, amino, ciano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C_{1-6}), -O-arila, -OCO-alquila, -amidino, -CHO, -CO(alquila C_{1-6}), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -SO(alquila C_{1-6}), -SO₂(alquila C_{1-6}), em que R^{28} e R^{29} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{34} ; e em que se o dito heterociclila contém um -NH- o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{35} ;

R^{30} e R^{36} são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, -NR²⁸R²⁹, ciano, isociano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, ceto (=O), -O(alquila C_{1-6}), -O-carbociclila, -OC(O)alquila C_{1-6} , -NHCHO, -N(alquila C_{1-6})CHO, -NHCONR²⁸R²⁹, -N(alquila C_{1-6})CONR²⁸R²⁹, -NHCO(alquila C_{1-6}), -NHCO-carbociclila, -NHCO-(heterociclila), -NHCO₂(alquila C_{1-6}); -NHCO₂H, -N(alquila C_{1-6})CO(alquila C_{1-6}), -NHCO₂(alquila C_{1-6}), carbóxi, -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO(alquila C_{1-6}), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂H, -CO₂(alquila C_{1-6}), -CO₂carbociclila, -OC(O)(NR²⁸R²⁹), mercapto, -S(O)_x(alquila C_{1-6}), -S(O)_x-carbociclila, -

S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_xNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2; e

R^{27} e R^{31} são cada um independentemente selecionados de ciano, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , arila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, hidróxi, -O(alquila C_{1-6}), -O-carbociclila, -(alquil

C_{1-6})-O-(alquil C_{1-6}), -amidino, -CHO, -CONR²⁸R²⁹, -CO-(alquila C_{1-6}), -CO-heterociclila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquenila, -CO₂(alquila C_{1-6}), -CO₂-carbociclila, -S(O)_x(alquila C_{1-6}), -S(O)_x-carbociclila, -S(O)_x-heterociclila, e -S(O)_yNR²⁸R²⁹; em que x é independentemente de 0 a 2, e y é independentemente 1 ou 2.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R² é selecionado de (alquila C_{1-3})NR⁷R⁸ e um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴.

4. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado de arila e heterociclila e em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰.

5. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é H.

6. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é N; Y é CH; A é CH e D é S.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é CH; Y é CH; A é CH e D é NR⁴.

8. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é NR⁵.

9. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

10 A é CH;

D é S;

L é NR⁵;

X é N;

Y é CH;

15 R¹ é selecionado de alquila C₁₋₆, arila e heterociclila em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁰;

20 R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

25 R³ é H; e

R⁵ é H ou alquila C₁₋₃.

10. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

A é CH;

D é NR⁴;

L é NR⁵;

X é CH;

5 Y é CH;

R¹ é selecionado de alquila C₁₋₆, arila e heterociclila em que R¹ pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R⁹; e em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo
10 selecionado de R¹⁰;

R² é um anel heterociclila de 4 a 7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, em que R² pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por um ou mais R¹³; e além disso em que se o heterociclila contém uma porção -NH-, o nitrogênio da dita
15 porção pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

R³ é H;

R⁴ é H, alquila C₁₋₃, ciclopropila e CF₃; e

R⁵ é H ou alquila C₁₋₃.

11. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do
20 mesmo da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-
25 7-carboxamida;

2-(3-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida;

4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-(2-tienil)tieno[3,2-c]-piridino-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida;

2-(3,4-difluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]tieno[3,2-
c]piridino-7-carboxamida;

5 2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-
tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida;

10 2-(3-fluorofenil)-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}tieno-
[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}tieno-
[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-{metil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida;

15 4-{[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida;

2-(3-fluorofenil)-4-{[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-
tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

20 4-{[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-
c]piridino-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-{[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-
tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-{[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-
c]piridino-7-carboxamida;

25 4-{[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno-
[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-{metil[trans-2-metilpiperidin-3-il]amino}-2-feniltieno-[3,2-
c]piridino-7-carboxamida;

4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]-

piridino-7-carboxamida;

4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-(3-fluorofenil)tieno-
[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-[(2,6-dimetilpiperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-
5 piridino-7-carboxamida;

4-[(6-metilpiperidin-3-il)amino]-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-
piridino-7-carboxamida;

4-[(6-metilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]piridino-7-
carboxamida;

10 2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(3S)-piperidin-3-il-
amino]tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-
tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-
15 tieno[3,2-c]piridino-7-carboxamida;

2-(4-clorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-
carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-7-
carboxamida;

20 2-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-carboxamida;

2-(3-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-
carboxamida;

2-(4-clorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-
carboxamida;

25 2-(4-fluorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]-1H-indol-7-
carboxamida;

4-{etil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-feniltieno[3,2-c]-piridino-
7-carboxamida;

4-{etil[(3S)-piperidin-3-il]amino}-2-(3-tienil)tieno[3,2-c]-

piridino-7-carboxamida;

4-[(trans-2-etilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]-

piridino-7-carboxamida; e

4-[(cis-2-etilpiperidin-3-il)amino]-2-feniltieno[3,2-c]-piridino-

5 7-carboxamida.

12. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento ou profilaxia de distúrbios associados com câncer.

10 13. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento ou profilaxia de uma doença neoplásica tal como carcinoma de mama, ovário, pulmão, cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e pescoço, rins, fígado, 15 tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais como melanoma, mieloma múltiplo, fibrossarcoma e osteossarcoma, e tumores malignos no cérebro.

20 14. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento ou profilaxia de doenças proliferativas incluindo doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares.

25 15. Método de limitar a proliferação celular em um ser humano ou animal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

16. Método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

17. Método de tratamento de profilaxia do câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

18. Método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de uma doença neoplásica tal como carcinoma de mama, ovário, cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e pescoço, rins, fígado, tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais como melanoma, mieloma múltiplo, fibrossarcoma e osteossarcoma, e tumores malignos no cérebro, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

19. Método de tratamento de um ser humano ou animal sofrendo de uma doença proliferativa tal como doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

20. Método de tratar câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um ser humano um composto da fórmula (I) ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, e um agente antitumor.

21. Método de tratar câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um ser humano ou animal um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, e um agente que danifica o DNA.

22. Método para o tratamento de infecções associadas com câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

23. Método para o tratamento de profilaxia de infecções associadas com câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um ser humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, junto com pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

25. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento.

26. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia do câncer.

27. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das
5 reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doença neoplásica tal como carcinoma de mama, ovário, pulmão, cólon, reto, próstata, canal biliar, ossos, bexiga, cabeça e pescoço, rins, fígado, tecido gastrointestinal, esôfago, pâncreas, pele, testículos, tireóide, útero, colo do útero, vulva ou outros
10 tecidos, bem como leucemias e linfomas incluindo CLL e CML, tumores do sistema nervoso central e periférico, e outros tipos de tumores tais como melanoma, mieloma múltiplo, fibrossarcoma e osteossarcoma, e tumores malignos no cérebro.

28. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente
15 aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças proliferativas incluindo doenças autoimune, inflamatórias, neurológicas, e cardiovasculares.

29. Método de inibir CHK1 cinase, caracterizado pelo fato de
20 que compreende administrar a um animal ou ser humano em necessidade da dita inibição uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

30. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente
25 aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o uso na inibição da atividade de CHK1 cinase.

31. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o uso na limitação da proliferação celular.

5 32. Método de inibir um Pak cinase, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um animal ou ser humano em necessidade da dita inibição uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

10 33. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o uso na inibição da atividade de Pak cinase.

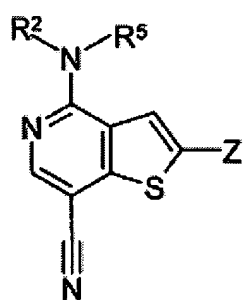
15 34. Método de limitar a tumorigênese em um ser humano ou animal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito ser humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

20 35. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis para o uso na produção de um efeito inibitório de Pak cinase em um animal de sangue quente.

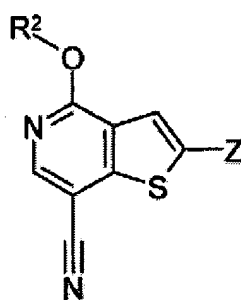
25 36. Uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o uso na limitação da tumorigênese.

37. Composto, caracterizado pelo fato de que é das fórmulas (IV), (IV'), (VI), (VI'), (IX), (XI), (XII), e (XIII) útil como um intermediário na produção de compostos como definidos na fórmula (I) ou sais destes como

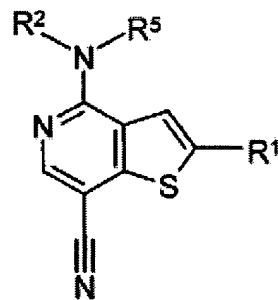
definido na reivindicação 1



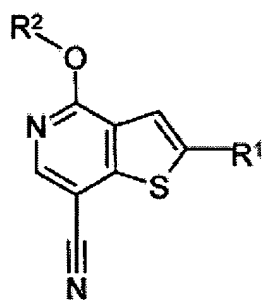
(IV)



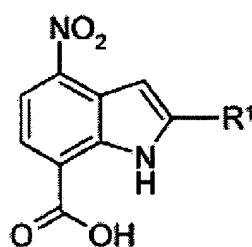
(IV')



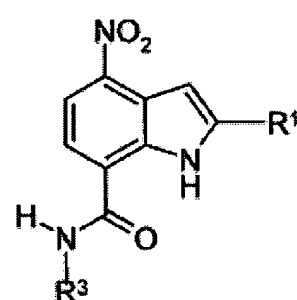
(VI)



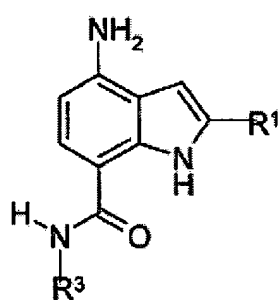
(VI')



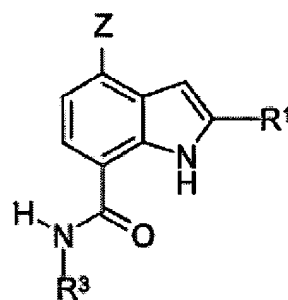
(IX)



(XI)



(XII)

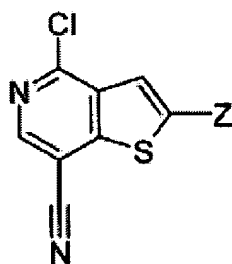


(XIII)

em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^5 são como definidos na fórmula (I), e Z é halo.

38. Processo para a preparação de um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é N, Y é CH, A é CH, D é S, R^3 é H e L é NR^5 , que compreende:

a. reagir um composto da fórmula (II) em que Z é halo, por exemplo, bromo, cloro ou iodo



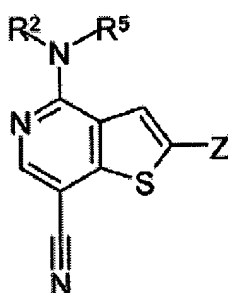
(II)

com uma amina da fórmula (III), em que R^2 e R^5 são como definidos na fórmula (I), na presença de uma base



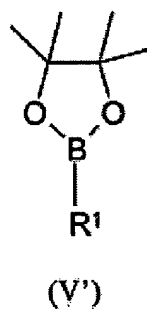
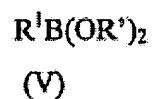
(III)

5 para produzir um composto da fórmula (IV)

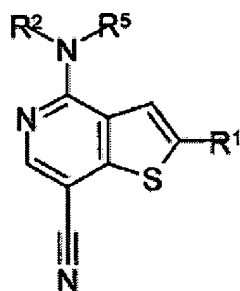


(IV);

b. reagir o composto da fórmula (IV) com um composto da fórmula (V) ou (V'), em que R^1 é definido na fórmula (I) e R^1 é H ou metila,

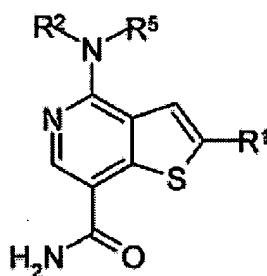


para produzir um composto da fórmula (VI)



(VI);

c. hidrolisar o composto da fórmula (VI) para formar um composto de acordo com fórmula (I) como apresentado na fórmula (IA)



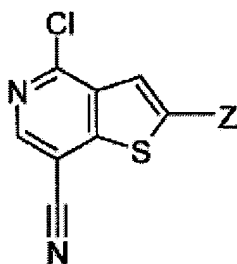
(IA);

d. e depois disso se necessário:

- i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

39. Processo para a preparação de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) caracterizado pelo fato de que X é N, Y é CH, A é CH, D é S, R³ é H, e L é O, , que compreende:

- a) reagir um composto da fórmula (II) em que Z é halo, por exemplo, bromo, cloro ou iodo



(II)

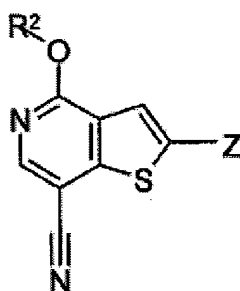
com um álcool da fórmula (III'), em que R^2 é como definido na fórmula (I), na presença de uma base,



(III')

5

para produzir um composto da fórmula (IV')

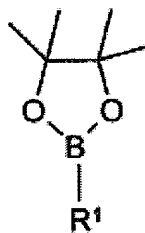


(IV');

b. reagir o composto da fórmula (IV') com um composto da fórmula (V) ou (V'), em que R^1 é definido na fórmula (I) e R^1 é H ou metila,

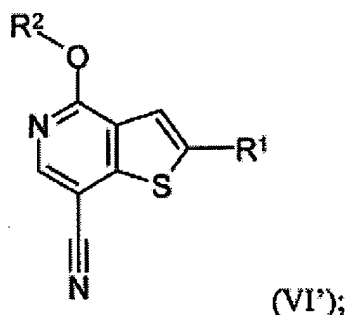


(V)

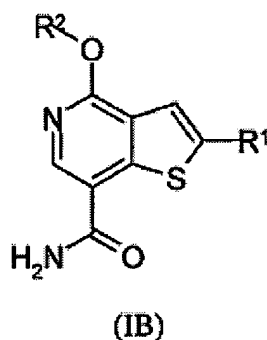


(V')

para produzir um composto da fórmula (VI')



c. hidrolisar o composto da fórmula (VI') para formar um composto de acordo com fórmula (I) como mostrado na fórmula (IB)



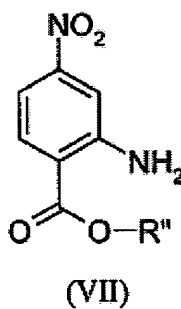
d.) e depois disso se necessário:

- i) converter um composto da fórmula (I) em um outro
- 5 composto da fórmula (I);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

40. Processo para a preparação de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da fórmula (I) em que X é CH, Y é

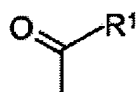
10 CH, A é CH, D é NR⁴, e L é NR⁵, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. reagir um composto da fórmula (VII) em que R'' é H, metila, etila, ou benzila



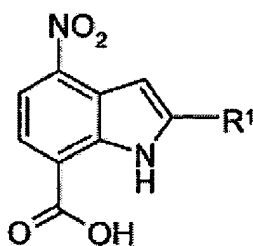
com um cetona da fórmula (VIII), em que R¹ é definido na

fórmula (I)



(VIII)

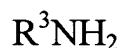
para produzir um indol da fórmula (IX)



(IX);

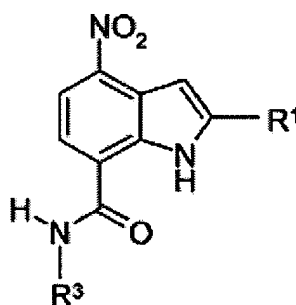
b. reagir o indol da fórmula (IX) com uma amina da fórmula (X), em que R³ é definido na fórmula (I)

5



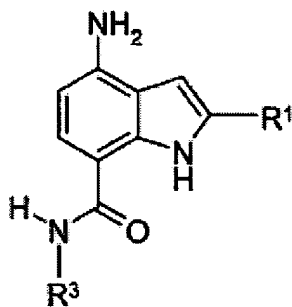
(X)

para produzir um composto da fórmula (XI)



(XI);

c. reduzir o composto da fórmula (XI) para formar a amina da fórmula (XII)

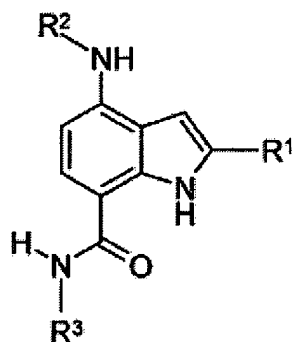


(XII); e

10

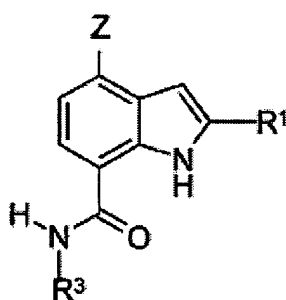
d. reagir o composto da fórmula (XII) com o aldeído, cetona,

ácido carboxílico ou cloreto de sulfonila apropriados de R^2 , em que R^2 é definido na fórmula (I) para formar um composto de acordo com a fórmula (I) como mostrado na fórmula (IC)



(IC);

ou alternativamente, reagir o composto da fórmula (XII) como
 5 nitrito de sódio e um haleto de cobre para formar um composto da fórmula (XIII), em que Z é halo



(XIII);

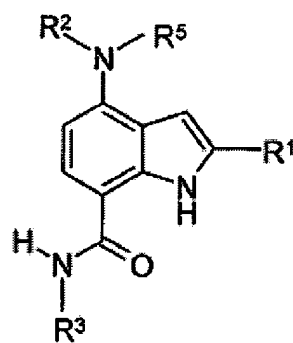
e. reagir um composto da fórmula (XIII) com uma amina da fórmula (III) em que R^2 e R^5 são como definidos na fórmula (I) na presença de um catalisador,

10



(III)

para produzir um composto de acordo com a fórmula (I) como apresentado na fórmula (ID)



(ID)

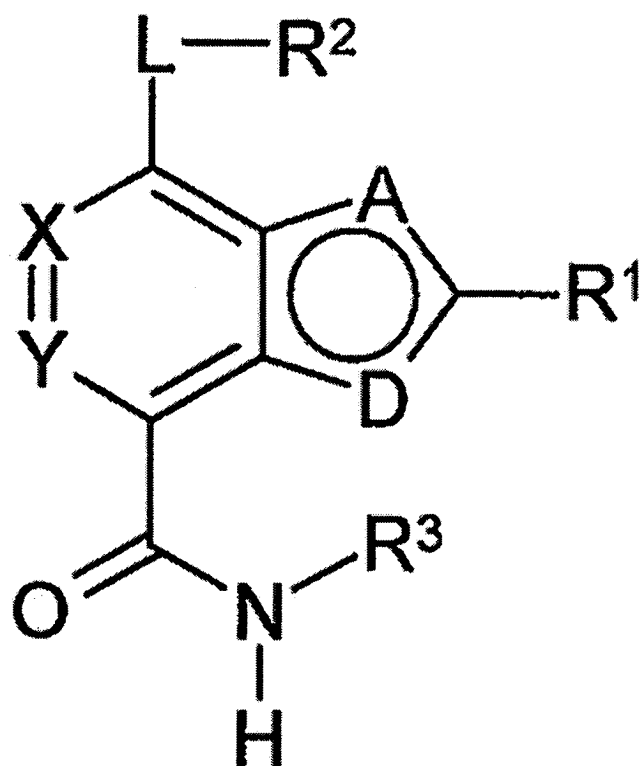
f. e depois disso se necessário

i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I)

ii) remover quaisquer grupos de proteção

5 iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos das fórmulas (IC) ou (ID).

PI 060865A-4

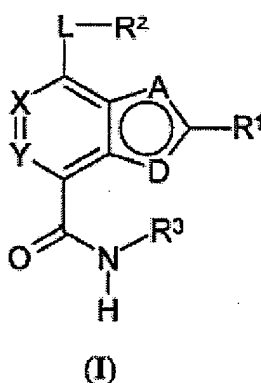


(I)

RESUMO

“COMPOSTO, MÉTODOS PARA LIMITAR A PROLIFERAÇÃO
CELULAR, DE TRATAMENTO DE UM SER HUMANO OU ANIMAL
SOFRENDO DE UMA DOENÇA, E DE TRATAMENTO DE
5 PROFILAXIA DO CÂNCER, PARA TRATAR CÂNCER, DE
TRATAMENTO DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER, E DE
PROFILAXIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS COM CÂNCER,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM
SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS
10 PARA INIBIR CHK1 CINASE, E UM PAK CINASE, E PARA LIMITAR A
TUMORIGÊNESE EM UM SER HUMANO OU ANIMAL, E, PROCESSO
PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU UM SAL
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

Esta invenção diz respeito aos novos compostos da Fórmula (I)



15 e às suas composições farmacêuticas e aos seus métodos de
uso. Estes novos compostos possuem atividade inibitória de CHK1 cinase,
atividade inibitória de PDK1 e atividade inibitória de Pak cinase e são
portanto úteis no tratamento e/ou profilaxia do câncer.