

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

(21) **PI 0712680-8 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2007
(43) Data da Publicação: 21/11/2012
(RPI 2185)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 495/04
A61K 31/4365
A61P 3/04

(54) **Título:** ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH

(30) **Prioridade Unionista:** 08/06/2006 US 60/811,841

(73) **Titular(es):** Eli Lilly And Company

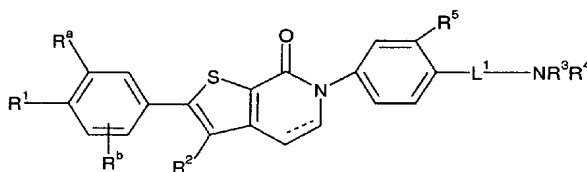
(72) **Inventor(es):** David Joseph Garmene, Erik James Hembre,
Jianliang Lu, Kevin Matthew Gardinier, Macklin Brian Arnold, Steven
James Green, Yen Dao

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007070662 de
08/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146758de
21/12/2007

(57) **Resumo:** ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH. A presente invenção se refere a um composto de antagonista de hormônio concentrador de melanina de fórmula: em que R¹,R_a,R_b,L¹,R₃,R₄ eR₅ são como definidos ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diastereômero ou mistura de diastereômeros destes úteis no tratamento, obesidade e doenças relacionadas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH".

Campo de Invenção

A presente invenção está no campo de medicina, particularmente no campo de tratamento de obesidade e doenças relacionadas.

Antecedente da Invenção

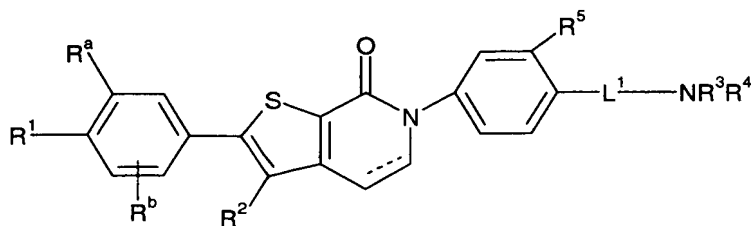
Hormônio concentrador de melanina (MCH) é um neuropeptídeo de 19 aminoácidos produzidos na área hipotalâmica lateral e zona incerta. Evidência extensa suporta a atividade orexigênica de MCH. Camundongos MCHR^{1-/-} foram relatados estar magros e hiper metabólicos, indicando que a isoforma de R¹ media pelo menos alguns dos efeitos metabólicos de MCH.

Publicação Internacional PCT WO 03/033476 A1 descreve pirimidinonas como antagonistas de receptor de hormônio concentrador de melanina. Publicações internacionais PCT WO2005/047293 A1 descreve compostos referidos ser úteis como antagonistas de MCH. Dick, B e outro (*Journal of Medicinal Chemistry* (2006) 49(13) 3753-3756) intitulado "A Thienopyridazinone-Based Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 Antagonist with Potent In Vivo Anorectic Properties" descrevem compostos de tienopiridazinona referidos ser úteis como antagonistas de MCH.

Há uma necessidade quanto a agentes terapêuticamente eficazes, seletivos e potentes para controlar melhor hábitos dietéticos, minimizar a preponderância de obesidade, tratar e/ou melhorar os efeitos de obesidade e Doenças Relacionadas. A presente invenção fornece compostos particularmente preferidos tendo alta potência, seletividade e/ou eficácia *in vivo* como antagonistas de MCH úteis para o tratamento de obesidade e doenças relacionadas.

Sumário da Invenção

A presente invenção se refere a um composto de fórmula



em que:

"-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação dupla;

5 R^1 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, halo, hidróxi, C_1 - C_4 haloalquila, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 haloalcóxi, $-O$ - C_3 - C_4 cicloalquila, $-SO_2C_1$ - C_4 alquila e $-NR^9R^9$;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio, flúor, cloro ou metóxi;

10 R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_2 alquila;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-OCH_2CH_2-$,

15 $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-CF_2CH_2CH_2-$, $CHFCH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-NHC(O)CH_2-$, $OCH_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_2CH_2$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)NHCH_2CH_2-$, $-NH(CO)CH_2CH_2CH_2-$ e $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2$;

20 R^3 e R^4 combinam-se juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combinam-se com L^1 em uma posição α , β , γ ou δ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de oxo, hidróxi, $-OR^6$, halo, C_1 - C_4 alquila, $-C(O)C_1$ - C_4 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila e NR^6R^6 ;

25 R^5 é hidrogênio, cloro, flúor, ciano, metila, trifluorometóxi ou metóxi;

30 R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1 - C_4 alquila;

R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1 - C_3 alquila;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou enantiômero, diastereômero ou mistura de diastereômeros destes.

A presente invenção da mesma forma se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I.

5 Em outra modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser adaptada para uso no tratamento de obesidade e doenças relacionadas.

A presente invenção da mesma forma se refere a um método para tratar obesidade e doenças relacionadas compreendendo administrar
10 uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção a um paciente em necessidade deste.

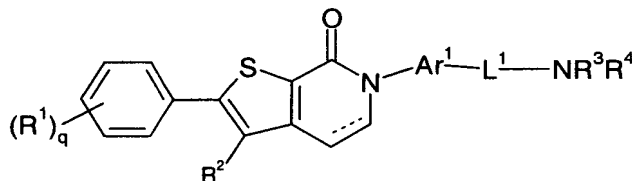
A presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula 1 para o tratamento de obesidade e doenças relacionadas.

A presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula
15 la 1 como um supressor de apetite.

A presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula I para terapia.

A presente invenção está relacionada ao uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para tratar obesidade e
20 doenças relacionadas.

A presente invenção se refere a um composto de fórmula:



em que:

"-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação dupla
pla

25 q é 1 ou 2;

R¹ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₄ alquila, halo, hidróxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, -O-C₃-C₈ cicloalquila, amino, -SO₂C₁-C₄ alquila e C₁-

C₄ alquilNR⁶R^{6'};

R² é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila;

AR¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-C₄ alquila, -OC₁-C₄ alquila, halo, C₁-C₄ haloalquila e -OC₁-C₄ haloalquila;

L¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, -OCH₂-,

-OCHR⁷CH₂-, -OCH₂CHR⁷ -, -OCHR⁷CH₂CH₂-, -OCH₂CHR⁷CH₂- , NR⁷CH₂CH₂,

-NR⁷CH₂CH₂CH₂-, -C(O)NR⁷CHR⁸ -, -C(O)NR⁷CH₂CHR⁸ - e - C(O)NR⁷CHR⁸CH₂;

R³ e R⁴ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou R³ e R⁴ combinam-se juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R³ e R⁴ combinam-se com L¹ em uma posição α, β, γ ou δ ao nitrogênio de NR³R⁴ para formar um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros contendo nitrogênio com L¹ o referido grupo heterocíclico sendo opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de oxo, hidróxi, -OR⁶, C₁-C₄ alquila, -C(O)OC₁-C₄ alquila e C₀-C₄ alquilNR⁶R^{6'};

cada R⁶ e R^{6'} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

C₁-C₄ alquila, benzila, C₃-C₈ cicloalquila e C₄-C₈ alquilcicloalquila;

cada R⁷ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C₁-C₄ alquila ou cada R⁷ combina-se com um ou ambos dentre R³ e R⁴ para formar um heterociclo contendo nitrogênio de 5 - 7 membros;

cada R⁸ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C₁-C₄ alquila ou cada R⁸ combina-se com um ou ambos de R³ e R⁴ para formar um heterociclo contendo nitrogênio de 5 - 7 membros; ou um sal farmaceuticamente aceitável ou enantiômero, diastere-

ômero ou mistura de diastereômeros destes.

Descrição Detalhada

5 Para os propósitos da presente invenção, como descrito e/ou reivindicado aqui, os seguintes termos e definições aplicam-se a menos que de outra maneira declarado.

10 Termos químicos gerais utilizados na descrição de compostos aqui descritos usam os seus significados habituais. Por exemplo, o termo "C₁-C₄ alquila" refere-se a uma cadeia alifática de 1 a 4 átomos de carbono e isômeros destes incluindo porém não limitados a metila, etila, propila, iso-

propila, n-butila. Similarmente, o termo "C₁-C₄ alquila" abrange os termos C₁-C₃ alquila, C₁-C₂ alquila, C₂-C₃ alquila e C₂-C₄ alquila cada qual tendo o número indicado de átomos de carbono.

15 O termo "C₃-C₆ cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono incluindo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Similarmente, o termo "C₃-C₄ cicloalquila" refere-se ao grupo que consiste em ciclopropila e ciclobutila. O termo C₃-C₆ haloalquila abrange o termo C₃-C₅ haloalquila, etc.

O termo "halo" refere-se a um halogênio, isto é, cloro, bromo, iodo e fluoro.

20 O termo "C₁-C₄ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₄ alquila substituído com um, dois, três ou mais átomos de halogênio como indicado ou quimicamente apropriado. Exemplos de C₁-C₄ haloalquila incluem porém não são limitados a trifluorometila, cloroetila e 2-cloropropila. Similarmente, uma "C₂-C₃ haloalquila" é um grupo metila ou etila substituído com a partir

25 de um ao número aplicável máximo de átomos de halogênio, preferivelmente cloro ou fluoro. Alguém de experiência na técnica está ciente que uma C₁-C₄ haloalquila abrange uma C₁-C₃ haloalquila e uma C₂-C₃ haloalquila.

30 Um grupo "C₁-C₄ alcóxi" é uma porção de C₁-C₄ alquila (ou como indicado) conectada através de uma ligação de óxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem porém não são limitados a metóxi (-OMe), etóxi (-OEt), propóxi (-OPr), isopropóxi (-OiPr), butóxi (-OBu), etc. Similarmente, o termo "C₁-C₃ alcóxi" inclui metóxi (-OMe), etóxi

(-OEt), propóxi (-OPr), isopropóxi (-OiPr). Da mesma maneira, C₁-C₂ alcóxi inclui grupos OMe e OEt.

5 O termo "C₁-C₄ haloalcóxi" abrange C₁-C₄ alcóxi em que um ou mais dos átomos de hidrogênio na porção de alquila foram substituídos com halogênios. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-haloetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 4,4,4-trifluorobutóxi, até e incluindo como grupos que têm o número indicado. Similarmente, o termo "C₁-C₃ alcóxi" inclui metóxi (-OMe), etóxi (-OEt), propóxi (-OPr), isopropóxi (-OiPr). Da mesma maneira, C₁-C₂ alcóxi inclui grupos OMe e OEt.

10 O termo "C₁-C₄ haloalcóxi" abrange C₁-C₄ alcóxi em que um ou mais dos átomos de hidrogênio na porção de alquila foi substituído com halogênios. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-haloetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 4,4,4-trifluorobutóxi, até e incluindo como grupos que têm o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo, 15 C₁-C₂ haloalcóxi inclui grupos OCF₃ e OCH₂CH₂F e outros que têm um ou dois átomos de carbono e número apropriado de halogênios.

O termo "C₁-C₃ alquilálcool" abrange um álcool de radical monovalente incluindo metanol, etanol, propanol e isopropanol utilizados como um complemento terminal ao grupo ao qual é ligado. Termos similares abrangem álcoois que têm o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo, 20 C₁-C₂ alquilálcool inclui metanol e etanol.

A invenção da mesma forma considere^a que o termo C₁-C₄ alquila abrange a alquila especificado que pode resultar na quiralidade como anexado. Tais compostos quirais resultantes são da mesma forma objetivos 25 da presente invenção.

Os termos "α", "β", "γ", ou "δ" referem-se respectivamente a uma posição 1, 2, 3 ou 4 de átomos do nitrogênio NR³R⁴ que conta inadvertidamente na fórmula I. Os termos "α", "β", "γ", ou "δ" indica a posição em um composto de fórmula I onde um dentre R³ e R⁴ forma um anel heterocíclico com um átomo na cadeia de L¹ (ligador L¹). Alguém de experiência na técnica está ciente que a combinação de R³ e R⁴ ou combinação de R³ ou R⁴ 30 com L¹ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7

membros, como descrito e utilizado aqui requer uma abstração incluída de um ou dois átomos de hidrogênio a partir de um grupo CH ou CH₂ quando necessário a partir de um ou ambos os grupos de combinação. Além disso, quando aqui utilizado, é considerado que quando um dentre R³ e R⁴ combinam com L¹ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio (4 a 7 membros), o outro de R³ e R⁴ ou um átomo de hidrogênio ou um substituinte opcional no referido anel em que os substituintes opcionais são como definidos abaixo ou como indicado para o grupo particular de compostos de fórmula I.

10 O termo "heterocíclico contendo nitrogênio" significa um saturado, parcialmente insaturado, completamente insaturado ou aromático de 4, 5, 6 ou 7 membros (ou como de outra maneira especificado) opcionalmente tendo heteroátomos adicional selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio. Grupos heterocíclicos representativos incluem azetidínica, morfolínica, piperidinica, piperazínica, diazepamínica e pirrolidínica. Desse modo, quando aqui utilizado, o termo grupo heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros abrange separadamente e/ou coletivamente grupos heterocíclicos contendo nitrogênio de 4 a 6, 5 a 6, 5 a 7 e 4 a 7 membros.

20 O termo "oxo" quando aqui utilizado envolve um átomo de oxigênio ligado a um átomo de carbono que faz pCrafts de um anel ou uma cadeia para formar um grupo carbonila.

25 A presente invenção fornece compostos quimicamente estáveis e alguém de experiência na técnica está ciente da combinação particular de substituintes dentro do escopo definido e/ou exemplificado aqui que leva à estabilidade química que inclui adição envolvida ou subtração de átomos de hidrogênio para alcançar o composto quimicamente estável descrito e/ou pretendido.

30 O termo "solvente adequado" se refere a qualquer solvente ou mistura de solventes, inertes à reação contínua que suficientemente solubilizes os reagentes para proporcionar um meio dentro do qual para realizar a reação desejada.

Quando aqui utilizado, o termo "paciente" se refere a humanos,

animais de companhia (por exemplo, cachorros e gatos e similares), e animais de criação.

Os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" incluem melhora, pausa, impedimento, redução e reversão do progressão de, ou redução da gravidade de sintomas patológicos de obesidade e doenças relacionadas.

Quando aqui utilizado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto da presente invenção que é capaz de tratar os sintomas das várias condições patológicas aqui descritas.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é utilizado aqui como um adjetivo e significa substancialmente não danoso ao paciente receptor.

Os termos "doenças relacionadas à obesidade" ou "doenças relacionadas" quando aqui utilizados referem-se a sintomas, doenças ou condições causadas por, exacerbado por, induzido por ou adjunto à condição de ser obeso. Tais doenças, condições e/ou sintomas incluem porém não são limitados a transtornos alimentares (bulimia, anorexia nervosa, etc.), diabetes, complicações diabéticas, retinopatia diabética, depressão, ansiedade, hipertensão, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, artrite reumatóide, acidente vascular cerebral, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia e hiperlipoproteinemia.

Sais farmaceuticamente aceitáveis e metodologias para prepará-los são bem conhecidos por alguém de experiência na técnica. *Veja*, por exemplo, P. Stahl, e outro, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge, e outro, "Pharmaceuticals Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, Janeiro de 1977.

Compostos Preferidos da Invenção

Certos compostos da invenção são particularmente interessantes e preferidos. As seguintes listagens apresentam vários grupos de compostos preferidos. Será entendido que cada uma das listagens podem ser combinadas com outras listagens ou agrupamentos descritos aqui para criar grupos adicionais de compostos preferidos dentro do escopo da invenção

como definido.

Grupos R^1 preferidos são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em cloro, flúor, metila, trifluorometila, trifluorometóxi, propóxi, $-N(CH_3)$, $-SO_2CH_3$ e ciclopropóxi. Mais preferivelmente, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, ciclopropóxi, trifluorometóxi e metóxi. R^1 mais preferido é cloro ou metóxi.

Preferivelmente R^a e R^b são independentemente hidrogênio, flúor ou metóxi.

R^2 é preferivelmente hidrogênio.

Preferivelmente L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-OCH_2CH_2-$, $-CF_2CH_2CH_2-$, $-CHFCH_2CH_2-$, $CH(OH)CH_2CH_2-$,

$-OCH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH=CH_2-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)NHCH_2CH_2-$ e $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2-$.

Preferidos são grupos R^3 e R^4 que combinam-se entre si e o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou onde um dentre R^3 e R^4 combina com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído selecionado a partir do grupo que consiste em azetidínica, morfolino, pirrolidinila, imidazolila, piperazinila, diazepanila e piperidinila e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado por R^3 e R^4 ou a combinação de L^1 e qualquer uma dentre R^3 e R^4 é opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados de metila, oxo, hidróxi, halo, amino, N-metilamina e N,N-dimetilamina.

Um grupo de R^5 preferido é hidrogênio, cloro, flúor, trifluorometóxi, metóxi ou ciano. Mais preferivelmente, R^5 é hidrogênio, flúor, cloro ou metóxi. Preferivelmente, R^5 é metóxi, cloro ou flúor.

Um R^6 ou R^6' preferido é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e C_1 - C_2 alquila. Mais preferivelmente, grupos R^6 e R^6' são

independentemente selecionados a partir de hidrogênio e metila.

Preferivelmente R9 e R9' são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio e metila.

Um composto preferido da invenção é um composto de fórmula I em que:

"-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação dupla.

R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₃ alquila, halo, C₁-C₃ alcóxi, -OC₃-C₄ cicloalquila e C₁-C₃ haloalquila;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio ou cloro;

R² é hidrogênio;

L¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, -OCH₂CH₂-,
 -CF₂CH₂CH₂-, -CHFCH₂CH₂-, CH(OH)CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-,
 -OCH₂CH=CH₂-,
 -NHC(O)CH₂-, -NHC(O)CH₂CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-,
 C(O)NHCH₂CH₂- e

-C(O)NHCH₂CH₂CH₂;

R³ e R⁴ combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R³ e R⁴ combinam com L¹ em uma posição α, β, γ ou δ ao nitrogênio de NR³R⁴ de formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L¹; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R³ e R⁴ ou L¹ e qualquer um dentre R³ e R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em azetidínila, morfolino, pirrolidínila, imidazolíla, piperazínila e piperidínila e cada qual é opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, halo, hidróxi, -OR⁶, -C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquila e -NR⁶R⁶;

R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em -OMe, cloro,

flúor e ciano;

R^6 e R^6' são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio e $-C_1-C_4$ alquila; e

R^9 e R^9 são independentemente hidrogênio ou metila.

5 Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R^1 é metila, cloro, metóxi, flúor, trifluorometila ou ciclopropóxi;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio, cloro, flúor ou metóxi;

R^2 é hidrogênio;

10 L^1 é uma ligação;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidínila e cada qual é opcionalmente independentemente substituída com um ou dois grupos selecionados a partir de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

15

R^5 é hidrogênio, $-OCH_3$, ciano, flúor ou cloro.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

20 R^1 é metila, cloro, metóxi, flúor, trifluorometila ou ciclopropóxi;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio, flúor ou metóxi;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-OCH_2CH_2-$, $-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, -

25 $C(O)CH_2CH_2-$ e

$-C(O)NHCH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combinam com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela

30

combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidínila e cada qual é opcionalmente independentemente substituída com um ou dois grupos selecionados dentre hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

5 flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

R^5 é hidrogênio, -OCH₃, ciano, flúor ou cloro.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R^1 é cloro, metóxi ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

10 R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em -CF₂CH₂CH₂-

,
-CHFCH₂CH₂- e -CH(OH)CH₂CH₂-;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combinam com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de de NR³R⁴ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila e piperazinila em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 ou R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina e ciclobutila;

25 metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina e ciclobutila;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metóxi, cloro e flúor.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R^1 é cloro, trifluorometila ou metóxi;

30 R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, flúor e cloro;

R^2 é hidrogênio;

L¹ é uma ligação ou -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-;

R³ e R⁴ combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidinila em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados a partir de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

R⁵ é hidrogênio, -OCH₃, ciano, flúor ou cloro.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R¹ é cloro, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R² é hidrogênio;

L¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em -NHC(O)CH₂-

,
-NHC(O)CH₂CH₂-, -NHC(O)CH₂CH₂, -C(O)CH₂CH₂-, C(O)NHCH₂CH₂ e
-C(O)NHCH₂CH₂CH₂-;

R³ e R⁴ combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R³ e R⁴ combinam com L¹ em uma posição α, β ou γ ao nitrogênio de NR³R⁴ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L¹; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R³ e R⁴ ou L¹ e qualquer um dentre R³ e R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidinila e é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, ciclobutila e oxo;

R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metóxi, ciano e cloro.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R¹ é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é uma ligação;

5 R^3 e R^4 combinam-se para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, diazepanila e morfolino e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, ciclobutila e flúor; e

10 R^5 é hidrogênio, metila, metóxi, ciano ou cloro.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R^1 é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

15 L^1 é -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-;

R^3 e R^4 combinam-se para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, diazepanila e morfolino e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, ciclobutila e flúor; e

20 R^5 é hidrogênio, metila, metóxi ou ciano.

Da mesma forma preferido é um composto de fórmula I em que:

R^1 é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

25 R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, flúor e cloro;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um -NHC(O)CH₂-,

30 -NHC(O)CH₂CH₂-, -C(O)NHCH₂CH₂-, NHC(O)CH₂CH₂CH₂ e -C(O)NHCH₂CH₂CH₂-;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao

qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combina-se com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que

5 cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila e morfolino e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é opcionalmente

10 substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, ciclobutila e flúor; e

R^5 é hidrogênio, cloro, flúor ou metóxi.

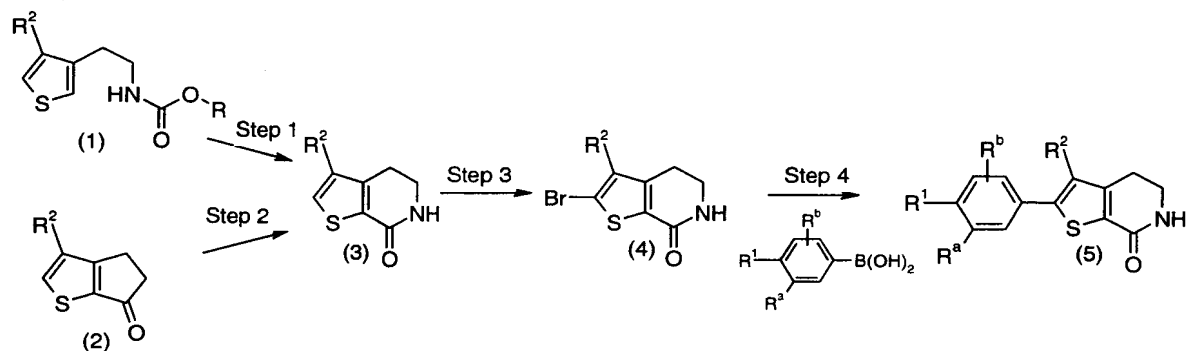
Compostos de Preparação da Invenção

Os compostos da invenção (isto é, fórmula I) podem ser preparados por uma variedade de procedimentos conhecidos na técnica e aqueles

15 descritos abaixo. Os produtos de cada etapa nos esquemas abaixo podem ser recuperados por métodos convencionais incluindo extração, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração, cristalização e similares. Nos esquemas abaixo, todos os substituintes, a menos que de outra maneira

20 indicado, são como previamente definidos e reagentes adequados são bem conhecidos e apreciados na técnica.

Esquema 1



Legenda:

- etapa

de acordo com reações como descrito no Esquema 1.

No Esquema 1, Etapa 1, um carbamato de fórmula (1) é convertido em um lactam de fórmula (3) utilizando-se uma acilação de Friedel-Crafts. Por exemplo, carbamato (1) é dissolvido em oxiclreto de fósforo em excesso e tratado com pentóxido de fósforo em cerca de 100 - 130 °C.

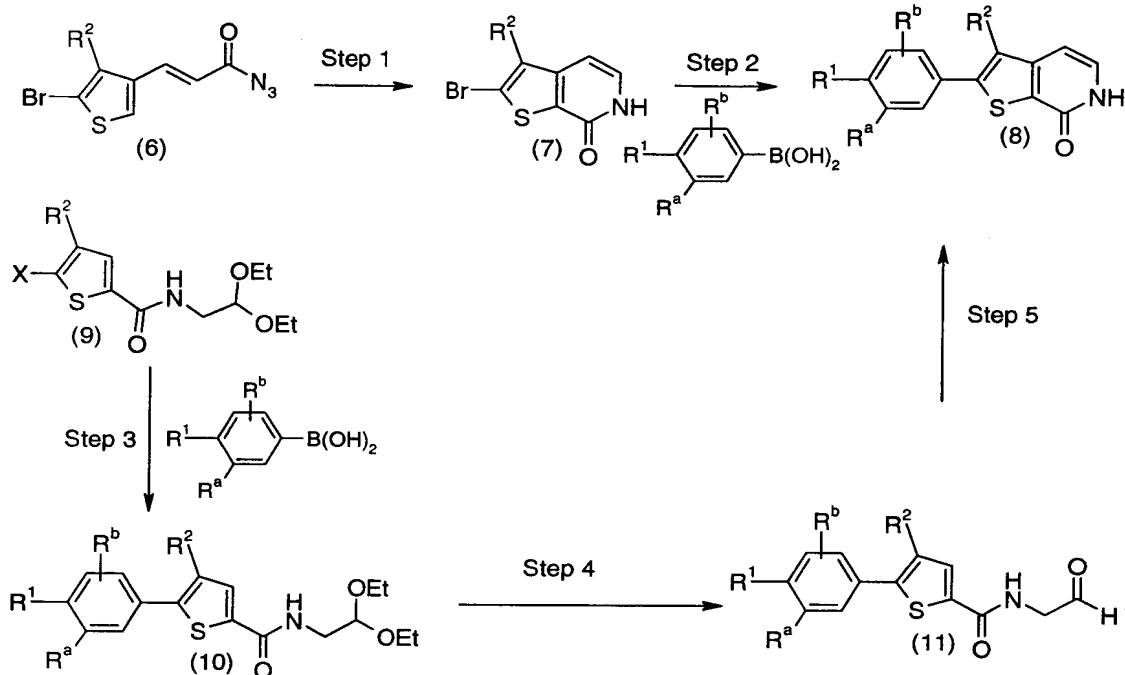
Alternativamente, na Etapa 2, o lactam de fórmula (3) pode ser obtido por expansão de anel de uma cetona de fórmula (2) tratando-se com hidroxilamina e acetato de sódio em excesso em um solvente de álcool tal como MeOH ou EtOH. A imina intermediária é isolada por filtração e tratada com um ácido forte, tal como ácido polifósforica em cerca de 100 - 150 °C para fornecer o lactam (3).

A bromação do anel de tiofeno para fornecer bromo-tiofeno (4) é alcançada por tratamento com bromo, em um solvente adequado tal como ácido acético, água ou tetracloreto de carbono.

O bromo-tiofeno de fórmula (4) é funcionalizado na Etapa 4 em uma aril tiofeno de fórmula (5) utilizando-se uma reação de acoplamento cruzado catalisado por metal adequada conhecida por aqueles versados na técnica. Por exemplo, o bromo-tiofeno (4) é tratado com um ácido aril borônico em um solvente tal como acetonitrilo, DMF, tolueno, água, etc. Incluído na reação de arilação é uma base tal como carbonato de potássio e um catalisador de paládio tal como Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ ou Pd(PPh₃)₂Cl₂, etc., tipicamente com a adição de um ligando de fosfina, tal como PPh₃.

Como será apreciado, compostos de fórmula (1), e (2) podem ser preparados facilmente por métodos similares àqueles descritos aqui utilizando-se procedimentos que são bem conhecidos e apreciados na técnica. Por exemplo, compostos de fórmula (1) são preparados por redução de um tiofeno-3-acetonitrilo à amina e a reação subsequente com cloroformiato de etila. A cetona de fórmula (2) é facilmente preparada de acordo com Aparajitan, K., e outro *J. Heterocyclic Chem.* 1966, 3, 466.

Esquema 2



Legenda:

- etapa

Formação de compostos de fórmula (8) pode ser realizada de acordo com métodos descritos no Esquema 2. Um composto apropriado de fórmula (9) é aquele em que X = Cl ou Br e R² é como definido para fórmula (I). Um composto apropriado de fórmula (8) é aquele em que R¹, R^a, R^b e R² são como definidos para fórmula (I).

No Esquema 2, Etapa 1, uma acil azida de fórmula (6) é ciclizada sob condições térmicas em uma tienopiridinona de fórmula (7). Por exemplo, a acil azida (6) é dissolvida em dioxano e adicionada gota a gota a um frasco pré-aquecido (230 °C) contendo Dowterm A®. O bromotienopiridinona de fórmula (7) é funcionalizado em uma aril-tienopiridinona utilizando-se uma reação de acoplamento cruzado catalisado por metal como descrito para o Esquema 1, Etapa 4, acima.

No Esquema 2, compostos de fórmula (8) podem da mesma forma ser obtidos por métodos descritos nas Etapas 3, 4 e 5. Na Etapa 3, um 5-halotiofeno de fórmula (9) é convertido em um aril-tiofeno de fórmula (10) utilizando-se uma reação de acoplamento cruzado catalisado por metal com um ácido arilborônico. Por exemplo, um 5-halotiofeno de fórmula (9), em que

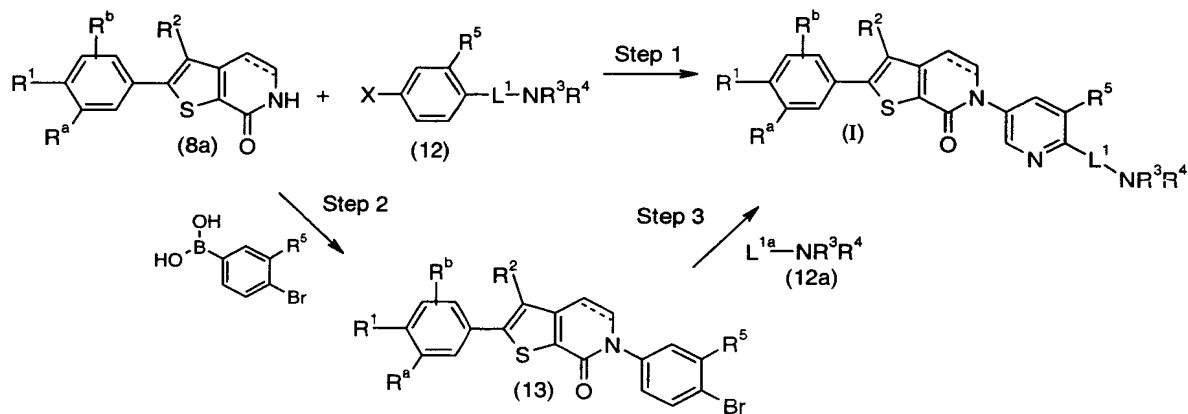
X = Cl é dissolvido em um solvente tal como etanol e tratado com um ácido arilborônico na presença de uma base tal como sódio, potássio ou carbonato de cézio. Um catalisador de paládio é adicionado tal como cicloreto de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil) paládio (II) e a reação realizada em uma faixa de temperatura em torno da temperatura ambiente a cerca da temperatura de refluxo do solvente escolhido.

Na Etapa 4, um acetal de fórmula (10) é convertido em um aldeído de fórmula (11) utilizando-se condições ácidas geralmente conhecidas na técnica. As condições preferidas utilizam ácido trifluoroacético.

No Esquema 2, Etapa 5, um aldeído de fórmula (11) é ciclizado em uma condensação intramolecular para proporcionar uma tienopiridinona de fórmula (8) sob condições ácidas. As condições preferidas utilizam ácido de trifluorometano sulfônico como solvente em uma faixa de temperatura de cerca de 50 a 150 °C durante cerca de 1 a 5 horas. O produto é isolado vertendo-se a reação sobre água fria seguido por filtração.

Como será facilmente apreciado, compostos de fórmula (6), e (9) podem ser preparados por métodos e procedimentos que são descritos aqui ou que são conhecidos na técnica. Por exemplo, compostos de fórmula (6) são preparados por conversão do ácido correspondente (Gronowitz, S.; Ander, I. *Chemica Scripta* 1980, 15, 145) ao cloreto ácido e reação subsequente com azida de sódio para obter a acil azida da fórmula (6). Compostos de fórmula (9) são preparados por acilação de um ácido 5-halotiofeno-2-carboxílico com 2,2-dietoxietilamina.

Esquema 3



Legenda:

- etapa

A formação de compostos de fórmula (I) pode ser realizada de acordo com métodos descritos no Esquema 3. Um composto apropriado de fórmula (8a) é aquele em que R^1 , R^a , R^b e R^2 são como definidos para fórmula (I), e um composto apropriado de fórmula (12) é aquele em que L^1 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos para fórmula (I), e X é brometo ou iodeto. Um composto de fórmula (12a) é aquele em que L^{1a} é definido como exemplos de L^1 em que L^1 é uma ligação ou L^1 contém uma amina primário ou secundária terminal apropriada, álcool ou amida primária ($H_2NC(O)-$) para sofrer a reação de acoplamento.

Por exemplo, na Etapa 1, um composto de fórmula (8a) é reagido com um composto de fórmula (12) utilizando-se condições de acoplamento cruzado catalíticas, tal como arilação de Buchwald de um amida (Yin, J.; Buchwald, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124(21), 6043-6048). A reação de acoplamento utiliza uma base, por exemplo Cs_2CO_3 , um reagente de paládio, por exemplo Pd_2dba_3 e um ligando de fosfina, por exemplo, Xantfos, em um solvente não prótico tal como dioxano, tolueno ou benzeno. A reação geralmente é realizada em uma faixa de temperatura em torno da RT a cerca de temperatura de refluxo do solvente escolhido.

Alternativamente, a reação é realizada utilizando-se condições mediadas por cobre. Por exemplo, um composto de fórmula (8a) é dissolvido em tolueno ou dioxano e tratado com um composto de fórmula (12) (1 eq), K_2CO_3 (2 eq), N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (0,2 eq), e CuI (0,1 a 0,25 eq). A reação é agitada em uma temperatura entre cerca de 80-110 °C.

No Esquema 3, compostos de fórmula (I) podem da mesma forma ser obtidos por métodos descritos nas Etapas 2 e 3. Na Etapa 2, um lactam ou piridinona de fórmula (8a) é convertido em um bromofenil amida de fórmula (13) acoplando-se com um ácido 4-bromofenilborônico. Condições preferidas utilizam acetato de cobre, na presença de peneiras moleculares de 4A em um solvente inerte, tal como diclorometano em torno da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente.

Legenda:

- etapa

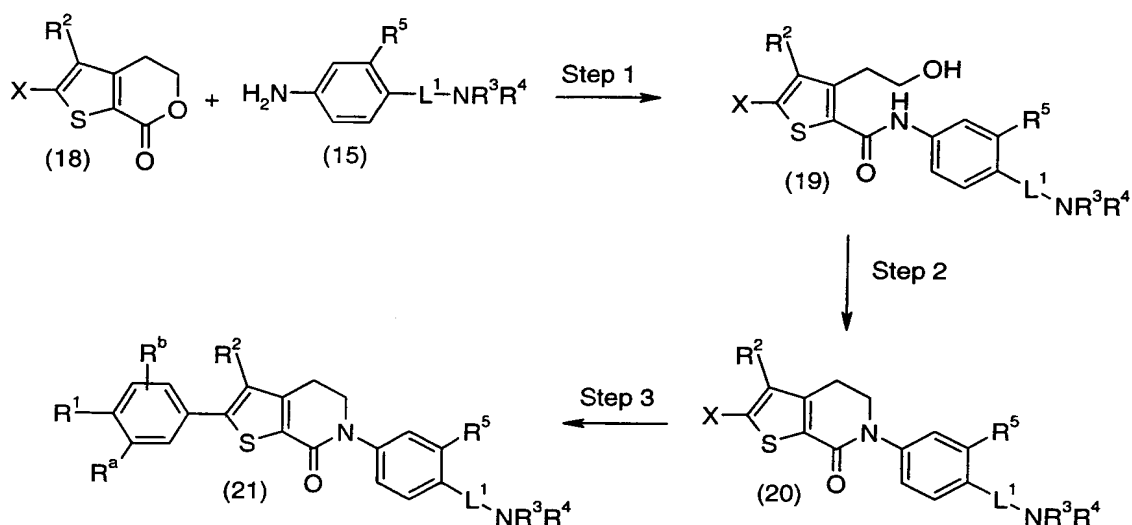
A formação de compostos de fórmula (17) pode ser realizada de acordo com os métodos descritos no Esquema 4.

5 No Esquema 4, Etapa 1, um ácido metil-tiofeno carboxílico de fórmula (14) é acilado com uma anilina de fórmula (15) para fornecer uma metiltiofenilamida de fórmula (16). Condições de acilação são bem conhecidas na técnica. As condições preferidas utilizam cloreto de oxalila para formar o cloreto de acila seguido por reação com a anilina.

10 Uma metiltiofenilamida de fórmula (16) é tratada com cerca de 2,0 a 2,3 eq de uma base forte, tal como n-BuLi, t-BuLi ou LDA, em uma temperatura de cerca de -70 °C ou abaixo. A solução é, em seguida, tratada com DMF e gradualmente aquecida em temperatura ambiente e agitada durante cerca de 0,5 - 2 horas para proporcionar a tienopiridinona de fórmula
15 (17).

Como será reconhecido pelo técnico versado, compostos de fórmula (14), e (15) podem ser facilmente preparados utilizando-se procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, começando com 2-bromo-4-metil-tiofeno e acoplando com um ácido aril borônico, seguido por carboxilação fornece um ácido carboxílico de fórmula (14). Compostos de fórmula
20 (15) são preparados por deslocamento aromático nucleofílico de um *p*-halonitrobenzeno, tal como um *p*-cloro ou *p*-fluoronitro benzeno, com um álcool ou amina. Redução subsequente do grupo nitro fornece uma anilina de fórmula (15). Ficará facilmente evidente que é possível realizar a acilação com
25 apenas uma estrutura parcial de fórmula (15), por exemplo com uma anilina que contém um grupo hidroxila protegido por silila que é subsequente desprotegido e elaborado em compostos de fórmula (17).

Esquema 5



Legenda:

- etapa

A formação de tiofenil-lactans de fórmula (21) pode ser realizada de acordo com métodos descritos no Esquema 5. Um composto apropriado de fórmula (18) é aquele em que R^2 é como definido para fórmula (I), e X é Br ou I.

No Esquema 5, Etapa 1, uma tiofeno lactona de fórmula (18) é convertida em um amida de fórmula (19) utilizando-se um protocolo de Weinreb típico (Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. *Tetrahedron Letters*, 1977, 48, 4171). Por exemplo, um amina de fórmula (15) é dissolvida em um solvente aprótico tal como CH_2Cl_2 ou tolueno e tratado com uma solução de 2 - 2,5M de Me_3Al em hexanos. A solução resultante é agitada em uma temperatura de cerca de 0°C em temperatura ambiente durante cerca de 5 a 60 minutos e, em seguida, tratada com uma lactona de fórmula (18). A solução resultante é agitada em uma faixa dentre cerca da temperatura ambiente e 110°C durante cerca de 3 a 24 horas para fornecer a amida (19).

No Esquema 5, Etapa 2, a reação de ciclização para formar o lactam de fórmula (20) pode ser realizada por pelo menos duas variantes como discutido abaixo.

Na primeira variante, o álcool de fórmula (19) é convertido em um grupo de saída, preferivelmente mesilato, por reação com cloreto de me-

tanossulfonila na presença de uma base adequada, como trietilamina. O mesilato intermediário é isolado por preparação aquosa e imediatamente dissolvido em um solvente anidroso polar tal como DMF e tratado com uma base tal como hidreto de sódio (1,5 eq) a partir de cerca de 0-25 °C.

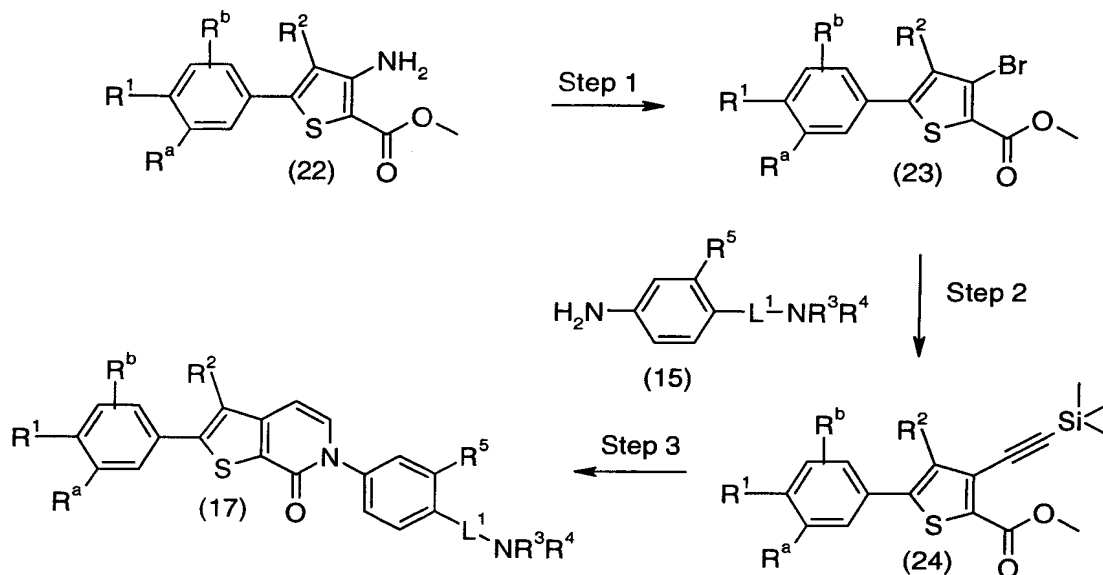
5 Em uma segunda variante, condições de Mitsunobu (Maligres, P. E.; e outro *J. Het. Chem.* 2003, 40(2), 229-241) podem da mesma forma ser empregado. Por exemplo, o álcool de fórmula (19) é dissolvido em um solvente anidroso adequado como THF, CH₂Cl₂ ou tolueno e tratado com uma trialquil ou triarilfosfina tal como Me₃P, Bu₃P ou Ph₃P e um dialquilazodicarboxilato, tal como DEAD ou DIAD, em uma temperatura de cerca de 0 °C em temperatura ambiente.

No Esquema 5, Etapa 3, o lactam de fórmula (20) é também funcionalizado utilizando-se uma reação de acoplamento cruzado catalisado por metal como descrito para o Esquema 1, Etapa 4.

15 Como será evidenciado, compostos de fórmula (18) podem ser preparadas facilmente por métodos similares àqueles descritos aqui utilizando-se procedimentos que são bem conhecidos e estabelecidos na técnica. Por exemplo, um 2-tiofen-3-il-etanol pode ser convertido ao cloroformiato utilizando-se trifosgênio, seguido por ciclização à lactona (tiofeno lactona) utilizando-se um ácido de Lewis, tal como AlCl₃. A tiofeno lactona é, em seguida, halogenada, por exemplo, por tratamento com iodo e bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno para proporcionar um composto de fórmula (18). Halogenação da tiofeno lactona para proporcionar o composto (18) resulta em uma mistura de 2 e 3 halogeno-tiofeno latonas. A fração de 2-halogeno tiofeno lactona desejada (18, R² = H) pode ser isolada por cromatografia (confirmável por H¹NMR). Compostos de fórmula (18) em que R² é C₁-C₄ alquila podem ser preparados por uso da fração de 3-halogeno tiofeno lactona a partir do acima. A 3-halogenotiofeno lactona é alquilada com um substrato de alquila apropriadamente substituído utilizando-se um método de acoplamento, por exemplo tal como, o acoplamento de Suzuki (com ácido alquil borônico) para proporcionar a 3-alkiltiofeno lactona. A 3-alkiltiofeno lactona é, em seguida, halogenada para proporcionar o composto desejado

de fórmula (18) em que R^2 é C_1 - C_4 alquila.

Esquema 6



Legenda:

- etapa

5 A formação de compostos de fórmula (17) pode ser realizada de acordo com métodos descritos no Esquema 6. Um composto apropriado de fórmula (22), (15), e (17) é aquele em que todas as variáveis são como definido na fórmula (I).

10 No Esquema 6, Etapa 1, um aminotiofeno de fórmula (22) é convertido em um bromotiofeno de fórmula (23) utilizando-se uma reação como Sandmeyer. Condições preferidas utilizam $CuBR_2$ e nitrito de *tert*-butila na presença de um solvente inerte, tal como acetonitrilo, a partir de cerca da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente.

15 Na Etapa 2, um bromotiofeno de fórmula (23) é reagido com (trimetilsilil)acetileno em uma reação de acoplamento cruzado mediado por paládio para proporcionar um etiniltiofeno de fórmula (24). Por exemplo, o bromo-tiofeno (23) é tratado com (trimetilsilil)acetileno em um solvente inerte, por exemplo, acetonitrilo, DMF ou tolueno com adição de uma base, tal como diisopropilamina e um catalisador de paládio tal como $Pd(OAc)_2$,
 20 $Pd(PPh_3)_4$ ou $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, etc., tipicamente com a adição de um ligand de fosfina, tal como PPh_3 . Condições preferidas usam DMF e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ com

a adição de Cul em uma temperatura de cerca de 50 a 150°C. Mais preferido é conduzir a reação em um reator de microondas durante cerca de 30 minutos.

5 No Esquema 6, Etapa 3, um etiniltiofeno de fórmula (24) é reagido com uma anilina de fórmula (15) para proporcionar uma amida e subseqüentemente ciclizado *in situ* para proporcionar uma tienopiridinona de fórmula (17). Condições típicas utilizam o protocolo de Weinreb como descrito para o Esquema 5, Etapa 1, utilizando Me₃Al em um solvente inerte tal como tolueno.

10 Como será facilmente prontamente, as etapas para preparar os compostos de fórmula (I), (17), e (21), como descrito nos esquemas anteriores, são dependentes do composto particular a ser sintetizado, o composto de partida e a labilidade relativa das porções substituídas. Da mesma forma considerado são etapas de desproteção e proteção como pode ser requerido
15 ou benéfico para realizar as reações acima. Por exemplo, intermediários de fórmula (12), e (15) não necessitam ser completamente elaborados antes das várias etapas de acilação e acoplamento descritas aqui. Tais intermediários podem da mesma forma ter funcionalidade de hidroxila ou amina protegida que é subseqüentemente desprotegida e também reagida para obter
20 compostos da invenção. A seleção e uso de grupos protetores adequados são bem conhecidos e apreciados na técnica (veja, por exemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Demonstração de Função

25 Todos os ligandos, radioligandos, solventes e reagentes úteis nestes ensaios estão facilmente disponíveis a partir de fontes comerciais ou podem ser preparados facilmente por aqueles versados na técnica.

O cDNA de tamanho natural para MCHR1 humano é clonado a partir de uma biblioteca de cDNA de cérebro de adulto humano (Edge Biosystems, Cat. 38356) por metodologia de reação da cadeia de polimerase
30 padrão (PCR) empregando os seguintes iniciadores: sentido, 5'-GCCACCATGGACCT GGAAGCCTCGCTGC-3; anti-sentido, 5'-TGGTGCCCTGACTTGGAGGTGTGC-3.' A reação PCR é realizada em um

volume final de 50 μL contendo 5 μL de uma solução de matéria-prima de 10x de tampão de PCR, 1 μL de 10 mM de mistura de dNTP (200 μM final), 2 μL de 50 mM de $\text{Mg}(\text{SO}_4)$ (2 mM final), 0,5 μL de 20 μM de soluções de cada iniciador (0,2 μM final), 5 μL de cDNA padrão contendo 0,5 ng de DNA, 5 0,5 μL de DNA polimerase de Alta Fidelidade Platinum Taq (Gibco Life Technologies) e 36 μL de H_2O . Amplificação de PCR é realizada em um termociclizador Perkin Elmer 9600. Realizar a desnaturação durante 90 segundos a 94 $^\circ\text{C}$ e repetir uma seqüência de amplificação que consiste em 94 $^\circ\text{C}$ durante 25 segundos, 55 $^\circ\text{C}$ durante 25 segundos e 72 $^\circ\text{C}$ durante 2 minutos, 10 30 vezes, seguido por uma etapa de alongamento final a 72 $^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. O produto de PCR desejado (1,1 Kb) é confirmado por eletroforese em gel de agarose e a faixa é extraída do gel por GeneClean (Bio101) seguindo as instruções do fabricante. Depois da extração, a clonagem do fragmento de cDNA foi no plasmídeo pCR2,1-TOPO (Invitrogen Corp) para 15 confirmar a identidade e seqüência.

Para gerar linhagens celulares estavelmente expressando MCHR1, subclonar a inserção nos sítios Xba I e Not I de pcDNA(+)-3,1-neomicina (Invitrogen). Purificar por *kit* Qiagen Maxi-prep (QIAGEN, Inc.), transfectar o plasmídeo por Fugene 6 (Roche Applied Science) em células 20 AV12 que foram previamente transfectadas com a proteína G promíscua $\text{G}_{\alpha 15}$. As células transfectadas são selecionadas por G418 (800 $\mu\text{g}/\text{mL}$) durante 10-14 dias e colônias simples são isoladas das placas de cultura. As colônias resistentes a G418 são também selecionadas para expressão de MCHR1 medindo-se os transitórios de Ca^{2+} estimulados por MCH com uma 25 leitora de placa de imageamento fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices).

Tipicamente, clones individuais são semeados em placas de 96 cavidades em 60.000 células por cavidade em 100 μL de meio de crescimento (meio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), 5% de soro bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato de sódio, 30 0,5 mg/mL de Zeocina e 0,5 mg/mL de Geneticina). Depois de 24 horas a 37 $^\circ\text{C}$, remover o meio e substituir com 50 μL de tampão de carregamento de tintura (solução de sal equilibrada de Hank (HBSS) contendo 25 mM de HE-

PES, 0,04% de Plurionate 127 e 8 μ M de Fluo3, ambos de Molecular Probes)). Depois de uma incubação de 60 minutos com o tampão de carregamento de tintura em temperatura ambiente, aspirar o tampão de carregamento de tintura e substituir com 100 μ L de HEPES/HBBS. Colocar a placa de célula e a placa de composto contendo 2 μ M de MCH em tampão no FLIPR e considerar uma leitura basal durante 10 segundos. O FLIPR em seguida transfere 100 μ l da concentração de 2 μ M de MCH (para uma concentração final no ensaio de 1 μ M de MCH) à placa de célula e ler durante 105 segundos para um pico de fluxo de cálcio completo com respeito ao agonista (1 μ M de MCH). Corrigir as variações entre clones em números de células por cavidade, normalizar a resposta de MCH à resposta induzida por epinefrina.

Ambos ensaios de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}$ funcionais e de ligação de ^{125}I -MCH empregam membranas isoladas a partir de um clone designado como clone 43. Tipicamente, as células de 20 frascos T225 confluentes são processados lavando-se as monocamadas em solução salina tamponada por fosfato fria (PBS), raspando as células no mesmo e re-suspendendo-se a pélete de célula em (10 ml/grama de pasta) em tampão de prep. de membrana, pH 7,4 (250 mM de Sacarose, 50 mM de HEPES, pH 7,5, 1 mM de MgCl_2 e inibidores de protease (1 comprimido Complete® - EDTA (Roche Diagnostics), por 100 ml de tampão de prep. de membrana). As células foram homogeneizadas com um homogenizador Teflon-glass Porter-Elvehjem acionado por motor utilizando-se 5-10 golpes, seguido por centrifugação em 260 x g durante 15 minutos, a 4°C. O sobrenadante é coletado e as péletes são re-suspensas no tampão de prep. de membrana e re-homogeneizadas e centrifugadas novamente em 260 x g durante 15 minutos a 4 °C durante um total de 3 vezes. As péletes podem, em seguida, ser descartadas. Os sobrenadantes combinados são centrifugados em 30.000 x g durante 60 minutos, a 4°C. A pélete de membrana é re-suspensa em tampão de prep. de membrana, para alcançar uma concentração de proteína de ~3-5 mg/mL (Ensaio de BCA de Pierce com albumina de soro Bovino como padrão). Armazenar alíquotas a -80°C.

Ligação de compostos em MCHR1 é avaliada em um ensaio de

ligação competitivo empregando-se ^{125}I -MCH, combinar e clonar 43 membranas. Realizar ensaios em placas de base clara brancas Costar 3632 de 96 cavidades em um volume total de 200 μL contendo 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de CaCl_2 ,

- 5 2 mg/ml de albumina de soro bovino, 0,5% de dimetil sulfoxido (DMSO), 4-12 μg de 43 membranas de clone, 200 pM de ^{125}I -MCH (NEN), 2,5 mg/mL de contas de ensaio de proximidade de cintilação de aglutinina de germe de trigo (contas WGA-SPA, Amersham Inc., agora GE Healthcare), e uma dose graduada de composto teste. A ligação não específica é avaliada na presença de 0,1 μM de MCH não rotulada. ^{125}I -MCH ligado é determinado colocando-se placas seladas em uma Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life e Analytical Sciences Inc.), e contando-se depois de um atraso de 12 horas.

- 15 Valores de IC_{50} (definidos como a concentração de composto teste requerido para reduzir a ligação específica de ^{125}I -MCH por 50%) são determinados ajustando-se os dados de concentração-resposta em um modelo de 4 parâmetros (resposta máx., resposta mín., coeficiente de Hill, IC_{50}) utilizando-se Excel® (Microsoft Corp.). Valores de K_i são calculados de valores de IC_{50} utilizando-se a aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Cheng e outro (Relação entre a constante de inibição (K_i), e a concentração de inibidor que causa 50% de inibição (IC_{50}) de uma reação enzimática, *Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3108 (1973)). Compostos exemplificados mostram um K_i de $< 1 \mu\text{M}$ sob condições de ensaio de ligação. Especificamente, o composto do Exemplo 58 exibe um K_i de MCHR1 médio de cerca de 3 nM.

- 25 Antagonismo funcional de atividade de MCH é avaliado medindo-se a capacidade do composto teste inibir a ligação estimulada por MCH de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ para 43 membranas. Realizar ensaios em placas de base clara brancas Costar 3632 em um volume total de 200 μl contendo 50 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de MgCl_2 , 10 $\mu\text{g/mL}$ de saponina, 1,0 mg/mL de albumina de soro bovino, 100 mM de NaCl, 3 μM de GDP, 0,3 nM de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$, 10 nM
- 30 de MCH (aproximadamente igual a EC_{90}), 0,4 mg/ml de 43 membranas de clone, 5,0 mg/ml de contas de ensaio de proximidade de cintilação de aglutinina de germe de trigo (contas WGA-SPA, Amersham Inc., agora GE Heal-

thcare), e uma dose graduada de composto teste. Selar as placas e deixar durante 16-18 horas a 4 °C. Depois de uma 1 hora de atraso permitir as placas equilibrar-se em temperatura ambiente, determinar $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ ligado contando-se em uma Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life e Analytical Sciences Inc).

5 Determinar valores de IC_{50} (definidos como a concentração de composto teste requerido para reduzir a ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ estimulada por MCH por 50%) ajustando-se os dados de concentração-resposta em um modelo de 4 parâmetros (resposta max., resposta min., coeficiente de Hill, IC_{50}) utilizando-se o Excel (Microsoft). Depois de verificar o antagonismo competitivo por análise de Schild, calcular valores de K_b dos valores de IC_{50} para cada antagonista e a EC_{50} para MCH (determinado independentemente) utilizando-se uma modificação da aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Leff e Dougal (*Trends Pharmacol. Sci.* (1993) 14: 110-112). Compostos exemplificados mostram valores de K_b de $< 1 \mu\text{M}$ sob as condições de ensaio funcionais descritas aqui. Especificamente, o composto do exemplo 69 mostra um valor de K_b de MCHR1 de cerca de 20 nM.

15 Demonstrar eficácia *in vivo*, administrar compostos da invenção por gavagem oral aos ratos Long-Evans machos obesos induzidos por dieta (Harlan, IN) pesando 450-500 g. Veículo consistiu em 10% de acácia e 0,15% de sacarina em água.

20 Animais domésticos individualmente em um ambiente regulado por temperatura (24 °C) com um ciclo de luz/escuro de 12 horas reverso (escuro 10:00/22:00). Preparar a água e o alimento (Teklad 95217, Harlan, WI) disponível *ad libitum*. Dosar compostos oralmente uma vez por dia antes do início do escuro durante 3 dias. Medir diariamente a ingestão de alimento e a mudança do peso corporal durante o período de 3 dias. O composto do Exemplo 25 produz uma redução de peso corporal média de cerca de 6 gramas @ 10 mg/Kg versus o controle de veículo.

25 Utilidade

30 Como antagonistas da ligação de MCHR1, um composto da presente invenção é útil no tratamento das condições em animais humanos e

não humanos (especialmente de estimação) nos quais o receptor de MCHR1 foi demonstrado desempenhar um papel. Inibindo-se a atividade de MCH, os compostos da presente invenção fornecem efeitos anoréxicos. Isto é, os compostos da invenção são úteis como supressores de apetite e/ou agentes de perda de peso para o tratamento de obesidade. Os compostos são desse modo úteis para tratar condições causadas, exacerbadas, resultantes de, ou adjuntas à obesidade.

No tratamento de animais não humanos, não de estimação, os compostos da presente invenção são úteis para reduzir o ganho de peso e/ou melhorar a eficiência de utilização de alimento e/ou aumentar a massa corporal magra crescente.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por uma variedade de rotinas, que incluem oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estes compostos são formulados preferivelmente antes da administração, a seleção dos quais será decidida pelo médico assistente. Desse modo, outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um portador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

A dose específica administrada é determinada pelas circunstâncias particulares que cercam cada situação. Estas circunstâncias incluem, a rotina de administração, a história médica anterior do paciente, a condição patológica ou sintoma que é tratado, a severidade da condição/sintoma que é tratado, e a idade e sexo do recipiente. Entretanto, será entendido que a dosagem terapêutica administrada será determinada pelo médico na luz das circunstâncias relevantes, ou pelo veterinário para receptores não humanos.

Geralmente, uma dose diária mínima eficaz de um composto da invenção é cerca de 10 a 200 mg por dia. Tipicamente, uma dose máxima eficaz é cerca de 200 a 1000 mg por dia. A dose exata pode ser determinada, de acordo com a prática padrão nas técnicas médicas de "titulação de dose" do receptor; isto é, inicialmente administrar uma baixa dose do composto, e aumentar a dose gradualmente até que o efeito terapêutico deseje-

do seja observado.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser adaptadas para estas várias rotinas, e podem ser administradas ao paciente, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, sinetes, papelotes, pastilhas, hóstias, elixires, unguentos, emplastros transdérmicos, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções e suspensões. Os ingredientes ativos totais em tal composição compreendem a partir de 0,1% a 99,9% em peso da formulação (veja *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, Mack Publishing Co. (1990) para uma discussão geral de formulações, métodos de liberação de fármaco, etc.).

Exemplos

Os seguintes exemplos são apenas ilustrativos dos protocolos de preparação e da capacidade dos requerentes para preparar compostos da presente invenção com base nos esquemas apresentados e/ou modificações conhecidas destes. Os exemplos não são pretendidos ser exclusivos ou exaustivos de compostos feitos ou obteníveis. As abreviações aqui utilizadas são definidas de acordo com *Aldrichimica Acta*, Vol 17, No. 1, 1984 e geralmente são conhecidas por alguém de experiência na técnica, ou podem ser facilmente averiguadas com mínimo esforço. Outras abreviações utilizadas nas experiências são: N-metil-2-pirrolidinona (NMP), metil *t*-butil éter (MTBE) e temperatura ambiente (RT). Os nomes dos compostos da presente invenção são fornecidos por ChemDraw Ultra®, versão 7.0.1. Os sais são chamados a base livre mais o ácido conjugado.

Preparação 1

25 Triisopropil-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-silano

Dissolver 4-nitroguaiacol (50,0 g, 295,6 mmols) em DMF (anidrosa, 1000 mL) e resfriar a solução a 0-5 °C. Adicionar lentamente NaH (60% em óleo mineral, 13,4 g, 335,0 mmols), mantendo a temperatura < 10 °C. Agitar a solução amarela-laranja mecanicamente em RT durante 30 minutos, e em seguida resfriar a 0-5 °C. Tratar a mistura com triflato de triisopropilsilila (90,0 mL, 334,8 mmols), mantendo a temperatura < 10 °C. Agitar em RT durante a noite. Extinguir a mistura com 14% de NH₄Cl aquoso (1000 mL) e

em seguida extrair com EtOAc (3 × 1000 mL). Combinar as soluções orgânicas, lavar com salmoura (1000 mL) e concentrar em vácuo para produzir um óleo amarelo claro. Purificar o óleo por cromatografia *flash*, utilizando 100% de hexanos em seguida 10% de EtOAc/hexanos, para fornecer 95,8 g (99,6%) do composto título como um óleo amarelo. MS/ES m/z 326,2 [M+H]⁺.

Preparação 2

1-[2-(2-Metóxi-4-nitro-fenóxi)-etil]-pirrolidina

Adicionar NaH (3,2 g, 80 mmols) porção a porção a uma solução a 0°C de 2-pirrolidin-1-il-etanol (9,4 mL, 80 mmols) em DMF (180 mL). Agitar a reação 15-20 minutos, até que a evolução de gás cessar. Adicionar uma solução de 1-cloro-2-metóxi-4-nitro-benzeno (15,0 g, 80 mmols) em DMF (100 mL) por meio de cânula. Aquecer a reação a 130 °C e agitar durante aproximadamente 18 horas. Resfriar em RT e diluir com EtOAc (300 mL). Lavar com água (2 × 100 mL). Extrair a camada orgânica com 1 N de HCl (3 × 150 mL). Lavar esta camada ácida com EtOAc (100 mL), em seguida basicificar adicionando-se 1 N de NaOH (500 mL) até o pH = 8-9. Extrair agora a camada aquosa básica com CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). Secar a camada orgânica em Na₂SO₄ e concentrar para fornecer 8,5 g (40%) do produto desejado como um sólido laranja. MS/ES m/z 267,3 [M+H]⁺.

Preparação 3

3-Metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenilamina

Dissolver triisopropil-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-silano (95,7 g, 294,0 mmol) em EtOH (1800 mL) e adicionar 5% de Pd/C (10,0 g). Hidrogenar a suspensão em RT sob hidrogênio a 3,51 kg/cm² durante 8 horas. Filtrar a suspensão através de uma almofada de Celite® e enxaguar com EtOH. Concentrar o filtrado em vácuo para produzir um óleo marrom. Purificar o óleo por cromatografia *flash*, utilizando um gradiente a partir de 100% de hexanos a 20% de EtOAc/hexanos, para fornecer 67,4 g (77,6%) do composto título como um sólido marrom. MS/ES m/z 296,2 [M+H]⁺.

Preparação 4

3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenilamina

Preparar o composto título seguindo o procedimento essencialmente como descrito na Preparação 3, utilizando 1-[2-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)-etil]-pirrolidina. MS/ES m/z 237,3 [M+H]⁺.

Preparação 5

5 4,5-Diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Dissolver 2-tiofen-3-il-etanol (65,2 mL, 590,5 mmols) em CH₂Cl₂ (anidroso, 1480 mL) e resfriar a 0-5 °C seguido por adição de trifosgênio (87,7 g, 295,5 mmols). Agitar a mistura a 0-5 °C durante cerca de 5 minutos, e, em seguida lentamente adicionar diisopropietilamina (102,8 mL, 590,2 mmol) durante um período de cerca de 1,5 horas, mantendo a temperatura < 8 °C. Agitar a solução mecanicamente a 0-5 °C durante 4,5 horas e, em seguida extinguir com 1 N de HCl (890 mL). Separar a solução orgânica e extrair a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 × 600 mL). Combinar as soluções orgânicas, lavar com salmoura (900 mL) e concentrar em vácuo para fornecer 125,3 g (78,0% de rendimento corrigido para 70% de pureza de HPLC) do cloroformiato como um óleo.

Misturar AlCl₃ (68,0 g, 510,0 mmols) e tolueno (560 mL) e lentamente adicionar durante um período de cerca de 30 minutos, uma solução do cloroformiato (125,2 g bruto, 87,8 g líquido, 460,5 mmols) em tolueno (1000 mL), mantendo a temperatura < 40 °C. Agitar a mistura mecanicamente em RT durante 1 hora. Resfriar a mistura a 0-5 °C e lentamente extinguir com o sal de Rochelle saturado aquoso (tartarato sódico de potássio) (800 mL) durante 30 minutos, mantendo a temperatura < 22 °C. Separar a solução orgânica. Tratar a camada aquosa com EtOAc (500 mL) e Celite® (130 g), agitando a mistura em RT durante 10-15 minutos. Filtrar e enxaguar a massa filtrante com EtOAc. Separar a solução orgânica e extrair a fase aquosa com EtOAc adicional (2 × 500 mL). Combinar todas as porções orgânicas e lavar com salmoura (1000 mL), em seguida concentrar em vácuo para produzir um óleo pesando 111,7 g que parcialmente solidifica-se em repouso. Recristalizar o semi-sólido a partir de EtOAc/hexanos e secar sob vácuo para produzir 67,2 g (94,6%) do composto título. MS/ES m/z 155,1 [M+H]⁺.

Preparação 6a

3-Iodo-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

e

Preparação 6b

5 2-Iodo-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Suspender 4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (1,1 g, 7,14 mmols) em CCl_4 (7 mL). Aquecer a suspensão resultante a $65\text{ }^\circ\text{C}$. Adicionar I_2 (1,08, 4,28 mmols) seguido por bis-(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (1,84 g, 4,28 mmols, Aldrich). Continuar o aquecimento durante 10 minutos, em seguida resfriar em RT. Verter em 1 N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso (200 mL), e extrair com CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Lavar as camadas orgânicas combinadas com salmoura (200 ml). Secar a porção orgânica em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o resíduo resultante por cromatografia em sílica gel (EtOAc/hexanos), para produzir 684 mg (34%) do isômero de 3-iodo. $R_f = 0,37$ em 1 EtOAc/3 hexanos (UV visual). ES/MS m/z 281,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3). 2,91 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,62 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 7,80 (s, 1H). Isolar uma segunda mancha para produzir 333 mg (17%) do isômero de 2-iodo. $R_f = 0,21$ em 1 EtOAc/3 hexanos (UV visual). ES/MS m/z 281,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ES/MS m/z 281,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3). 2,97 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 7,18 (s, 1H).

Preparação 7

3-Metil-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Misturar 3-iodo-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (1,0, 3,57 mmols) e ácido metilborônico (428 mg, 7,14 mmol) em 7:3:1 dimetoxietano:água:EtOH (10 mL), e adicionar 2,0 M de Na_2CO_3 (3,5 mL). Borbulhar gás de argônio seco através da mistura reacional durante 10-15 minutos para remover o oxigênio. Adicionar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (210 mg, 0,18 mmol) e aquecer utilizando-se irradiação de microondas a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 minutos. Verter em 1 N de NaOH (50 mL) e lavar com hexanos (50 mL). Acidificar a camada aquosa com 5N de HCl até o $\text{pH} = 1$ e extrair com EtOAc (3 x 50 mL). Lavar os extratos orgânicos combinados com salmoura (50 mL). Concentrar, em seguida adicionar tolueno (35 mL) ao intermediário cru. Adicionar monodrato

de ácido *p*-toluenossulfônico (339 mg, 1,8 mmol) e aquecer a 80 °C durante a noite. Resfriar em RT, verter em NaHCO₃ aquoso (100 mL) e extrair com EtOAc (3 × 100 mL). Lavar os extratos combinados com salmoura (100 mL). Secar a porção orgânica, filtrar e concentrar. Purificar utilizando cromatografia em sílica gel (0-50% de EtOAc/hexanos) para fornecer 133 mg (22%) do produto desejado. ES/MS m/z 169,3 [M+H]⁺.

Preparação 8

2-Iodo-3-metil-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Preparar o composto titulado seguindo-se essencialmente os procedimentos como descrito na Preparação 6a/6b, utilizando 3-metil-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona. ES/MS m/z 295,0 [M+H]⁺.

Preparação 9

Metil éster de ácido 3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

Agitar CuBr₂ (1,0 g, 4,44 mmols) e nitrito de *tert*-butila (0,66 mL, 5,55 mmols) em CH₃CN (915 mL) em RT durante 30 minutos, e adicionar metil éster de ácido 3-amino-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmols). Agitar a reação a 70 °C durante 4 horas. Resfriar a mistura em RT, verter em 20% de HCl (200 mL) e extrair com CH₂Cl₂ (200 mL). Lavar a camada orgânica, com 20% de HCl, em seguida secar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos, para produzir 65 g (53%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl, ⁸¹Br) 332,0 [M⁺].

Preparação 10

Metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-vinil-tiofeno-2-carboxílico

Dissolver metil éster de ácido 3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (570 mg, 1,72 mmol) em tolueno (10 mL) e adicionar tributilvinil-estanho (0,55 mL, 1,89 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (40 mg, 0,034 mmol). Aquecer a mistura a 110 °C durante 17 horas. Resfriar a mistura em temperatura ambiente e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia eluindo com 5% de acetato de etila/hexano para produzir 0,37 g (77%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 279,0 [M+H]⁺.

Preparação 11

Metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico

Dissolver metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-vinil-tiofeno-2-carboxílico (5,35 g, 19,19 mmols) em tetraidrofurano (220 mL), e resfriar a 0 °C. Adicionar lentamente 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (112 mL, 0,5 M, 56 mmols), aquecer a reação em temperatura ambiente com agitação durante 16 horas. Resfriar a mistura a 0 °C, e lentamente adicionar peróxido de hidrogênio (74 mL, 721 mmol) seguido por 5 N de hidróxido de sódio (74 mL, 370 mmols). Adicionar água (14 mL) e extrair com acetato de etila (3 × 150 mL). Secar a solução em Na₂SO₄, filtrar e evaporar. Purificar por cromatografia eluindo com 50% de acetato de etila/hexano para proporcionar 5,70 g (100%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 296,7,0 [M+H]⁺.

Preparação 12

2-(4-Cloro-fenil)-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Dissolver metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico (3,4 g, 11,46 mmol) em tolueno (60 mL), e adicionar monidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (0,3 g, 1,58 mmol), e aquecer a 80 °C durante uma hora. Resfriar a mistura em temperatura ambiente e diluir com acetato de etila (50 mL). Lavar a solução com 1 N de NaOH e extrair a porção aquosa duas vezes com acetato de etila. Combinar as frações orgânicas, secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Triturar o sólido com éter e, em seguida filtrar e secar sob vácuo para produzir 1,3 g (43%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 265,0 [M+H]⁺.

Preparação 13

2-(4-Cloro-fenil)-3-metil-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Adicionar ácido 4-clorofenil borônico (215 mg, 1,38 mmol) a uma suspensão de 2-iodo-3-metil-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (135 mg, 0,46 mmol) em CH₃CN (2 mL). Adicionar PPh₃ (37 mg, 0,14 mmol) seguido por 2,0 M de Na₂CO₃ (0,69 mL). Borbulhar argônio seco através da reação durante 15 minutos. Adicionar Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol), e aquecer utilizando-se irradiação de microondas a 100 °C durante 45 minutos. Verter a reação em 1N de HCl (50 mL), e extrair com EtOAc (3 × 50 mL). Lavar os extratos orgânicos combinados com salmoura (50 mL). Concentrar, dissolver

o resíduo cru em tolueno (5 mL), e tratar com monidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (50 mg, 0,26 mmol). Aquecer a 80 °C durante 8 horas. Resfriar em RT, verter em NaHCO₃ aquoso (50 mL), e extrair com EtOAc (3 × 50 mL). Lavar os extratos combinados com salmoura (50 mL), e concen-

5 Purificar o resíduo resultante utilizando-se cromatografia em sílica gel (0-50% de EtOAc/hexanos) para fornecer 111 mg (87%) do produto desejado.

Preparação 14

10 [3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 3-(2-hidróxi-etil)-5-iodo-tiofeno-2-carboxílico



Dissolver 3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenilamina (Preparação 4) (266 mg, 1,13 mmol) em tolueno (8 mL), e adicionar trimetilalumínio (solução de 2,0M em tolueno, 565 µL, 1,13 mmol). Agitar 5-10 minutos em RT e adicionar 2-iodo-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (315 mg, 1,13 mmol).

15 Aquecer a reação a 50 °C durante a noite. Resfriar em RT, adicionar uma solução aquosa do sal de Rochelle (100 mL), e agitar durante 1 hora. Adicionar 1N de NaOH (50 mL), e extrair com EtOAc (3 × 100 mL). Combinar as camadas orgânicas e lavar com salmoura (100 mL). Concentrar a porção orgânica para produzir um sólido cru. Triturar com dietil éter, filtrar e coletar

20 370 mg (63%) do produto como um sólido branco. MS/ES *m/z* 517,0 [M+H]⁺.

Preparar os intermediários na tabela abaixo essencialmente seguindo-se os procedimentos como descrito na Preparação 14 utilizando-se o 4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona apropriado e fenilamina correspondente.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
15	[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	515,2 [M+H] ⁺

16	(3-Metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-amida de ácido 3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico	450,4 [M+H] ⁺
----	---	-----------------------------

Preparação 17

2-Iodo-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

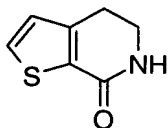
Adicionar TEA (576 μ L, 4,14 mmols) a uma suspensão a 0°C de
 5 [3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 3-(2-hidróxi-etil)-5-
 iodo-tiofeno-2-carboxílico (1,64 g, 3,19 mmols) em 20 mL de CH₂Cl₂. Adicio-
 nar cloreto de metanossulfonila (320 μ L, 4,14 mmol), e agitar durante a noi-
 te. Adicionar mais cloreto de metanossulfonila se necessário, para consumir
 todo o álcool. Quando o mesilato for completamente formado por MS, verter
 10 em 1 N de NaOH (250 mL), e extrair com CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). Lavar as ca-
 madas orgânicas combinadas com 100 mL de salmoura, secar em Na₂SO₄,
 filtrar e concentrar. Dissolver o mesilato cru em DMF (20 mL). Resfriar a 0 °C
 e adicionar NaH (192 mg, 4,79 mmol). Agitar durante a noite enquanto aque-
 cendo em RT. Repetir a mesma preparação aquosa, como feito para a etapa
 15 de mesilato. Purificar o produto cru por cromatografia em sílica gel utilizan-
 do-se um 0-10% de gradiente de (2N de NH₃ em MeOH)/CHCl₃ para produ-
 zir 1,07 g (68%) do produto desejado. MS/ES m/z 499,2 [M+H]⁺.

Preparação 18

6-(3-Metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona
 20 Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencia-
 lmente como descrito na Preparação 17, utilizando (3-metóxi-4-
 triisopropilsilanilóxi-fenil)-amida de ácido 3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-
 carboxílico. MS/ES m/z 432,1 [M+H]⁺.

Preparação 19

25 5,6-Diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencia-
 lmente como constatado em Aparajitan, K.; Thompson, A. C.; Sam, J. J.

Heterocyclic. Chem. 1966, 3, 466. Dissolver 4,5-diidro-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (Bonini, B. F.; e outro *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4442 e referências aqui citadas) (0,658 g, 4,77 mmol) em MeOH (50 mL), e adicionar cloridrato de hidroxilamina (0,365 g, 5,25 mmol), e NaOAc (2,35 g, 28,62 mmols). Agitar a
5 reação em RT durante a noite. Remover o solvente orgânico em vácuo e tratar o resíduo com EtOAc (60 mL). Filtrar através em sílica gel, lavar com EtOAc e concentrar. Tratar o resíduo com PPA (30 g), aquecendo a 130 °C em um banho de óleo, e com agitação ocasional durante 30 minutos. Permitir a reação resfriar em RT, e verter em água gelada (100 mL). Extrair com
10 CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com 0,1M de NaOH (100 mL), secar em Na₂SO₄ e concentrar. Purificar o material por cromatografia, eluindo com 75% de EtOAc/hexanos para produzir o composto título (0,521 g, 71%). MS/ES m/z 154,1 [M+H]⁺

Procedimento Alternado:

15 Etapa 1. Cloridrato de 2-tiofen-3-il-etilamina

Adicionar lentamente complexo de sulfeto de metila de borano (30,4 mL, 304,4 mmol) a uma solução de tiofen-3-il-acetonitrilo (25,0 g, 203,0 mmols) em tetraidrofurano (450 mL). Aquecer a reação em refluxo durante 16 horas e, em seguida resfriar em RT. Lentamente extinguir a reação com
20 metanol (50 mL) até que nenhuma espumação seja observada. Nesta mistura, adicionar lentamente metanol (100 mL), que é saturado com cloreto de hidrogênio. Agitar a mistura em RT durante 20 minutos, antes de concentrar em vácuo. Adicionar metanol (100 mL) à mistura e concentrar em vácuo. Suspender o sólido resultante em dietil éter (200 mL), e filtrar para proporcionar
25 31,1 g (94%) do composto título cru. MS/ES m/z 128,3 [M+H]⁺.

Etapa 2. Etil éster de ácido (2-tiofen-3-il-etil)-carbâmico

Adicionar diisopropiletilamina (54,0 g, 418,0 mmols) a uma suspensão de cloridrato de 2-tiofen-3-il-etilamina em diclorometano (400 mL), e agitar a mistura durante 40 minutos, em RT. Resfriar a mistura a 0 °C e adicionar cloroformiato de etila gota a gota (22,7 g, 209,0 mmols) durante 15
30 minutos. Depois que a adição estiver completa, agitar a reação durante 1 hora a 0 °C. Lavar com bissulfato de sódio a 10% (500 mL). Extrair a porção

aquosa com diclorometano (2 x 100 mL), e secar as porções orgânicas combinadas em Na₂SO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo resultante por cromatografia em sílica gel, utilizando um eluente de 100% de diclorometano para produzir 22,6 g (60%) do composto título. MS/ES m/z 200,3 [M+H]⁺.

Etapa 3. 5,6-Diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Adicionar pentóxido de fósforo (32,1 g, 225,8 mmols) a uma solução de etil éster de ácido 2-tiofen-3-il-etil)-carbâmico (22,5 g, 112,9 mmols) em oxicloreto de fósforo (167 ml), e aquecer a reação a 110 °C durante 3 horas e 45 minutos. Resfriar a mistura em RT e concentrar em vácuo. Dissolver o resíduo em diclorometano (50 mL), e verter em 300 g de gelo. Ajustar a mistura em pH = 7 com 5 N de hidróxido de sódio e extrair com diclorometano (4 x 100 mL). Secar as porções orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo resultante por cromatografia em sílica gel, eluindo com 0% a 70% de acetato de etila/hexano para proporcionar 8,38 g (48%) do composto título. MS/ES m/z 154,3 [M+H]⁺.

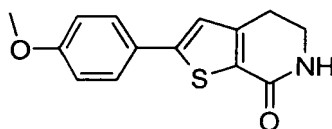
Preparação 20

2-Bromo-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver 5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (4,80 g, 31,37 mmols) em HOAc (40 mL), e água (30 mL). Resfriar a 0 °C e adicionar Br₂ (1,8 mL, 34,51 mmols) gota a gota. Agitar a reação a 0 °C durante 1 hora. Diluir a mistura reacional com água (100 mL), e extrair com EtOAc (3 x 100 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com 5% de Na₂SO₃ (2 x 50 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 100 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir 6,198 g (85%) do composto título. MS/ES m/z (⁸¹Br) 233,9 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,87 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,21 (bs, 1H), 6,93 (s, 1H).

Preparação 21

2-(4-Metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Combinar 2-bromo-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (1,024 g, 4,42 mmols), ácido 4-metoxifenil borônico (0,671 g, 4,42 mmols), Na₂CO₃ (0,94 g, 8,83 mmols), em água (10 mL), dimetoxietano (75 mL), e CH₃OH (50 mL). Purgar com nitrogênio durante 5 minutos. Adicionar Pd(PPh₃)₄ (0,153 g, 0,1325 mmols), e refluxar a mistura resultante durante a noite. Resfriar a reação em RT e diluir com água (100 mL). Extrair com EtOAc (3 × 100 L), e concentrar. Tratar o resíduo com EtOAc (40 mL), coletar o sólido e lavar com EtOAc (20 mL) e Et₂O (2 × 20 mL), para produzir o composto título (0,950 g). Concentrar o filtrado e purificar o resíduo resultante por cromatografia para produzir o produto adicional (0,140 g). O rendimento total é 1,090 g (95%). MS/ES m/z 260,0 [M+H]⁺.

Preparação 22

2-(4-Fluoro-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona

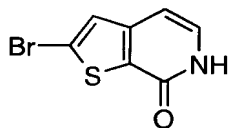
Adicionar tetracis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,075g, 0,065 mmols) a uma solução desgaseificada de 2-bromo-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,5 g, 2,15 mmols), ácido 4-fluorofenilborônico (0,30 g, 2,15 mmols) e carbonato de sódio (0,46 g, 4,30 mmols) em N,N-dimetilformamida (21 mL), metanol (5 mL) e água (1 mL). Aquecer a reação a 90 °C durante 16 horas. Permitir a reação resfriar em RT e verter em água (75 mL). Filtrar o sólido resultante e secar em vácuo a 80 °C para produzir 0,40 g (75%) do composto título. MS/ES m/z 248,0 [M+H]⁺.

Preparar os intermediários na tabela abaixo seguindo o procedimento do acoplamento de Suzuki essencialmente como descrito na Preparação 21 (para a Preparação 23) ou 22 (para a Preparação 24) utilizando o ácido arilborônico apropriado.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
23	2-(4-Cloro-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 264,8 [M+H] ⁺
24	2-(4-Trifluorometóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona	314,0 [M+H] ⁺

Preparação 25

2-Bromo-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Suspender ácido (E)-3-(5-bromo-tiofen-3-il)-acrílico (Gronowitz, S.; Ander, I. *Chemica Scripta* 1980, 15, 145) (2,04 g, 8,79 mmols) em CH₂Cl₂ (30 mL). Tratar com cloreto de oxalila (1,5 mL, 17,58 mmols) seguido pela adição de DMF (3 gotas). Agitar a reação em RT durante 30 minutos, para
 5 obter uma solução clara e continuar agitando durante 1,5 hora. Remover o reagente em excesso e solvente em vácuo. Dissolver o resíduo resultante em 1,4-dioxano (10 mL), colocar em um funil de adição e adicionar gota a gota a uma solução de NaN₃ (1,8 g, 26,37 mmols) em água (10 mL), e acetona (10 mL) a 0 °C. Durante a adição, manter a temperatura interna abaixo
 10 de 5 °C. Agitar a mistura a 0 °C durante 1 hora. Diluir com água (15 mL), e extrair com EtOAc (3 × 30 mL). Combinar as camadas orgânicas e concentrar em vácuo sem aquecer. Dissolver o resíduo resultante em EtOAc (50 mL), e lavar com água (30 mL), e salmoura (20 mL). Secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar em vácuo sem aquecimento para produzir o intermediário de
 15 acil azida crua.

Dissolver a acil azida crua em 1,4-dioxano (10 mL), e colocar em um funil de adição que está ligado a um frasco contendo Dowterm A® (15 mL), e uma armadilha de Dean-Stark com um condensador. Aquecer a mistura de Dowtherm A® a 230 °C, e adicionar a solução de acil azida gota a gota. A temperatura interna da reação cai para 160 °C durante a adição, e
 20 aumenta para 230 °C. Coletar o solvente de baixa ebulição na armadilha de Dean-Stark. Agitar a reação a 230 °C durante 1 hora. Resfriar em RT e diluir com hexanos (40 mL). Coletar o precipitado por filtração e lavar com hexanos (2 × 20 mL) para produzir 1,838 g (91%) do composto título. ¹H NMR
 25 (DMSO-d₆) δ 6,64 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,57 (s, 1H), 11,64 (bs, 1H). MS/ES m/z (⁸¹Br) 229,8 [M-H]⁻.

Preparação 26

(2,2-Dietoxietil)amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Adicionar ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (100 g, 0,60 mol) e

diclorometano (1000 mL) a um frasco de base arredondada de três gargalos de 3 L equipado com um agitador suspenso, entrada/saída de nitrogênio, funil de adição e termoacoplador. Agitar a solução resultante sob nitrogênio enquanto resfriando a 4 °C. Adicionar por meio de funil de adição, 2,2-dietioxiethylamina (88,5 ml, 0,60 mol) em diclorometano (35 mL) durante 12 minutos. Adicionar cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (123 g, 0,64 mol) à mistura resfriada. Adicionar diclorometano adicional (165 mL), e agitar a mistura reacional durante 22 horas em temperatura ambiente. Extinguir a reação com água (1000 mL), e separar as camadas resultantes. Novamente extrair a camada aquosa com diclorometano (500 mL), e combinar as camadas orgânicas. Secar em sulfato de sódio e purificar através de um leito de sílica gel eluindo com diclorometano, seguido por uma mistura de 1% de MeOH em diclorometano e, em seguida uma mistura de 10% de MeOH em diclorometano para proporcionar 108 g (65%) do composto título como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,37 (bs, 1H), 4,57 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 4H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H).

Preparação 27

(2,2-Dietioxiethyl)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico

Adicionar (2,2-dietioxiethyl)amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (50,15 g, 0,18 mol), ácido 4-clorofenilborônico (29,84 g, 0,18 mol), carbonato de potássio (50 g, 0,36 mol), dicloreto de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)]paládio (II) (4,40 g, 0,006 mol), e EtOH (1000 mL) a um frasco de base arredondada de três gargalos de 2 L equipado com um agitador suspenso, condensador de refluxo, entrada/saída de nitrogênio, funil de adição e termoacoplador. Aquecer a suspensão resultante durante 35 minutos, em seguida adicionar carbono ativado (5,8 g), e aquecer durante um adicional de 0,5 hora. Filtrar a suspensão resultante através de filtro de microfibras de vidro e enxaguar os sólidos com EtOH (500 mL). Remover o solvente a partir do filtrado sob pressão reduzida até restar 15-20% de solvente. Neste filtrado, adicionar água (1300 mL), e agitar a suspensão resultante em temperatura ambiente durante 1 hora, em

seguida a 0-5 °C durante 0,5 hora. Filtrar a suspensão, enxaguar os sólidos com água (1000 mL), e secar para proporcionar 66 g de (2,2-dietioxietyl)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico cru. Refluxar o (2,2-dietioxietyl)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico cru em

5 heptano (1625 mL) durante 1 hora, em seguida filtrar através de um filtro de microfibras de vidro. Transferir o filtrado para um frasco de base arredondada e remover o solvente até restar 725 mL de solvente. Agitar a mistura sob condições resfriadas durante 40 minutos. Filtrar a suspensão resultante, enxaguar com heptano (100 mL), e secar para proporcionar 41 g (64%) como

10 um sólido branco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,20 (bs, 1H), 4,62 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,57 - 3,62 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H),

Preparação 28

15 (2-Oxoetil)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico

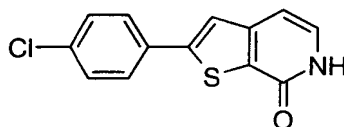
Adicionar água (21 mL) seguida por ácido trifluoroacético (100 g) a um frasco de base arredondada de três gargalos de 250 mL equipado com um agitador suspenso, entrada/saída de nitrogênio e termoacoplador. À solução de TFA ativa, adicionar (2,2-dietioxietyl)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-

20 tiofeno-2-carboxílico (25 g, 0,07 mol) em uma porção. Agitar a mistura reacional durante 4 horas, verter sobre gelo/água (1200 mL), e agitar durante 1,25 hora. Filtrar a suspensão resultante e enxaguar o sólido com água (500 mL), e heptano (500 mL) e, em seguida secar para produzir 18,65 g (95%) do composto título como um sólido amarelo-branco. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) =

25 278 (M-H) $^-$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 6,69 (bs, 1H), 7,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,53-7,58 (m, 3H), 9,78 (s, 1H).

Preparação 29

2-(4-Cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Combinar 2-bromo-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (25,0 g, 108,7 mmols), ácido 4-clorofenilborônico (18,7 g, 119,5 mmols), carbonato de sódio (23,5 g, 217,3 mmols), etanol (121 mL), 1,2-dimetoxietano (604 mL) e água (121 mL). Purgar a mistura com nitrogênio durante 20 minutos. Adicionar tetrakis(trifenilfosfina)paládio (3,77 g, 3,26 mmols). Aquecer a mistura reacional durante a noite a 85 °C. Permitir a reação resfriar em RT. Reduzir o volume do solvente reacional pela metade em um evaporador giratório. Filtrar a mistura com água (2 x 400 mL), éter (400 mL) e acetato de etila (20 mL), e secar os sólidos em vácuo a 40 °C para produzir 25,4 g (89%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 262,0 [M+H]⁺.

Preparação Alternada:

Adicionar ácido trifluorometanossulfônico (3 mL, 0,03 mol) e (2-oxoetil)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico (1 g, 0,004 mol) a um frasco de base arredondada de três gargalos de 25 mL equipado com uma barra agitadora, armadilha de Dean-Stark, entrada/saída de nitrogênio e termoacoplador. Aquecer a mistura reacional a 95 °C durante 2 horas, em seguida resfriar a 40 °C e verter sobre água fria (20 mL, 1,11 mol). Agitar a mistura durante 10 minutos. Filtrar a suspensão resultante e enxaguar os sólidos com água (100 mL). Secar para proporcionar 2-(4-clorofenil)-6H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona cru (0,95 g, 0,004 mol) como um sólido marrom. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 262 [M+1]⁺.

Preparação 30

4-Bromo-2-metóxi-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico

Dissolver 4-bromo-2-metóxi-fenol (1,032 g, 5,08 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL), e tratar com TsCl (0,969 g, 5,08 mmols) seguido por Et₃N (1,06 mL, 7,62 mmols). Agitar a reação em RT durante 2 horas. Diluir com EtOAc (100 mL), e lavar com água (2 x 30 mL). Secar com Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir 1,81 g (100%) do composto título. MS/ES m/z (⁸¹Br) 380,9 [M+Na]⁺.

Preparação 31

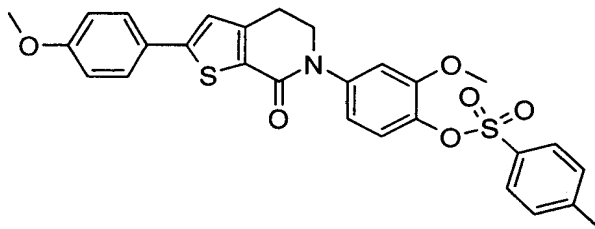
4-Bromo-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico

Preparar o composto título seguindo o procedimento essencial-

mente como descrito para a Preparação 30, utilizando 4-bromofenol (1,58 g, 9,13 mmols) para produzir 2,76 g (92%) de produto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H).

5 Preparação 32

2-Metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico



Combinar 2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,245 g, 0,943 mmol), 4-bromo-2-metóxi-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico (0,404 g, 1,13 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (27,3 mg, 0,05 mmol) e Cs_2CO_3 (0,461 g, 1,41 mmol) em dioxano (25 mL). Purgar o vaso reacional com nitrogênio durante 5 minutos, e, em seguida adicionar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,6 mg, 0,09 mmol). Refluxar a mistura reacional e agitar 16 horas. Diluir com EtOAc (100 mL), lavar com água (2 x 30 mL), secar com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 30-50% de EtOAc/hexanos para produzir 0,432 g (86%) do composto título. LC-MS/ES m/z 536,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo o procedimento essencialmente como descrito na Preparação 32, utilizando a tienopiridinona apropriada com o brometo de arila apropriado ou brometo de heteroarila.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
33	4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico	506,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
34 *	Metil éster de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico	(35Cl) 428,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35	Metil éster de ácido 2-cloro-4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico	(35Cl 37C) 433,9 [M+H] ⁺
36	Metil éster de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico	412,0 [M+H] ⁺
37	Metil éster de ácido 4-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico	478,0 [M+H] ⁺

* Preparação: Diluir com EtOAc, filtrar através de Celite® e concentrar. Suspender o resíduo em Et₂O e filtrar.

Preparação 38

6-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

5 Combinar 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico (1,029 g, 1,92 mmol), e KOH (2,15 g, 38,48 mmols) com EtOH (30 mL), e água (20 mL). Refluxar a reação durante 10 horas e diluir com água (50 mL). Acidificar com 5,0 M de HCl (8 mL). Remover o solvente orgânico em vácuo e diluir o resí-

10 duído com água (10 mL). Coletar o material sólido através de filtração e lavar com água (3 × 10 mL), e Et₂O (2 × 15 mL), em seguida secar em um forno a vácuo para produzir 0,646 g (88%) do composto título. MS/ES m/z 382,0 [M+H]⁺.

Preparação 39

15 6-(4-Hidróxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

 Preparar o composto título seguindo o procedimento essencialmente como descrito para a Preparação 38, utilizando 4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico (0,256 g, 0,51 mmol) para produzir 0,135 g, (76%) do produto. LC-

20 MS/ES m/z 352,3 [M+H]⁺.

Exemplo 1

2-(4-Metóxi-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

25 Combinar 2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,234 g, 0,90 mmol), 1-[2-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-etil]-pirrolidina

(Bastian, J. A., e outro WO 9725033 A1) (0,271 g, 0,90 mmol), N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (16 mg, 0,18 mmols), K₂CO₃ (0,249 g, 1,81 mmol) e CuI (17 mmol, 0,09 mmol) em tolueno (10 mL), e agitar a 110 °C durante 48 ho-
5 NH₃·H₂O (5 mL) três vezes. Secar em Na₂SO₄, filtrar e purificar o material por cromatografia, eluindo com 7% de 2 M de NH₃ em CH₃OH e 93% de CH₂Cl₂ para produzir 0,125 g. Dissolver o material em CH₃OH (5 mL), e tra-
tar com 1,0 M de HCl em EtOH (270 µL, 0,27 mmol). Agitar em RT durante 5 minutos, e concentrar para produzir o composto título (0,133 g, 0,26 mmol,
10 100%). LC-MS/ES m/z 479,3 [M+H]⁺.

Exemplo 2

6-[3-Metóxi-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

Tratar 6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-
15 4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,12 g, 0,31 mmol) em DMF (5 mL) com sal de cloridrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (59 mg, 0,31 mmol), e 60% de NaH (38 mg, 0,94 mmol). Agitar a reação durante a noite a 85 °C. Extinguir com água (5 mL), e diluir com EtOAc (150 mL). Separar as fases e lavar a fase orgâni-
ca com água (3 × 50 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o
20 material cru por cromatografia, eluindo com 1% de NH₃H₂O, 10% de CH₃OH e 90% de EtOAc para produzir 31 mg. Dissolver o material em CH₃OH (2 mL), e tratar com 1,0 M de HCl em EtOAc (65. L, 0,065 mmol), com agitação em RT durante 5 minutos. Remover o solvente em vácuo para produzir 33 mg (20%) do composto título. LC-MS/ES m/z 495,0 [M+H]⁺.

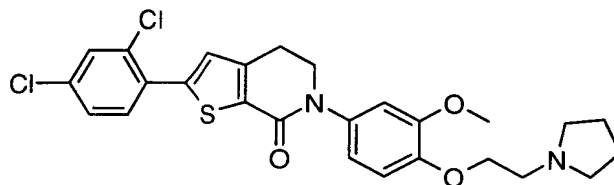
25 Exemplo 3

2-(4-Metóxi-fenil)-6-[4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

Preparar o composto título seguindo o procedimento essencial-
mente como descrito para o exemplo 2, utilizando 6-(4-hidróxi-fenil)-2-(4-
30 metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,177 g, 0,51 mmol) para produzir 0,135 g (53%). LC-MS/ES m/z 465,3 [M+H]⁺.

Exemplo 4

2-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-benzo[b]tíofen-7-ona



Adicionar K_2CO_3 (200 mg, 1,43 mmols) a uma suspensão em RT de 2-iodo-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (357 mg, 0,72 mmol) em acetonitrilo (3 mL), e água (0,5 mL). Adicionar ácido 2,4-diclorofenil borônico (151 mg, 0,79 mmol) seguido por trifetilfosfina (55 mg, 0,21 mmol). Adicionar $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,7 mmol), e aquecer a 80 °C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 hora. Resfriar em RT e carregar diretamente sobre um tampão de sílica. Purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de 0-30% de (2 N de NH_3 em MeOH)/ $CHCl_3$ para produzir 155 mg (42%) do produto final desejado. MS/ES m/z ($^{35}Cl^{35}Cl$) 517,0 $[M+H]^+$.

Preparar os exemplos na tabela abaixo, seguindo os procedimentos essencialmente como descrito no Exemplo 4, utilizando ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborônico, ácido 4-(metanossulfonil)fenilborônico, ácido 4-clorofenilborônico e ácido p-tolilborônico, respectivamente.

Exemplo	Nome químico	MS/ES (m/z)
5	2-(4-Dimetilamino-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	492,0 [M+H] ⁺
6	2-(4-Metanossulfonil-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	527,0 [M+H] ⁺
7	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(^{35}Cl) 483,0 [M+H] ⁺
8 *	6-[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-p-tolil-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	463,0 [M+H] ⁺

* Preparar o sal de cloridrato dissolvendo a base livre em CH_2Cl_2 e tratar com 2,0 M de HCl em dietil éter.

Alternativamente, preparar 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (Exemplo 7) como descrito na Preparação 40, 41 e 44, seguido por alquilação como descrito no Exemplo 9.

5 Preparação 40

2-Bromo-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver 6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (5 g, 11,6 mmols) em THF (100 mL) em um frasco de base arredondada de três gargalos. Resfriar a solução em um banho de gelo seco/acetona. Em um gargalo, montar um funil de adição resfriado (gelo seco/acetona) contendo 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoro-etano (2,8 mL, 23,2 mmols) em 10 mL de THF. Adicionar *t*-BuLi (9,7 mL de solução de 1,2 M em pentano, 11,6 mmols) rapidamente através de um dos gargalos laterais que permitem a solução escorrer para dentro do frasco. Dentro de 30 segundos de conclusão da adição de *t*-BuLi, abrir o funil de adição que contém o electrófilo. Agitar 5-10 minutos, em seguida verter em NaHCO₃ aquoso (300 mL), e extrair com EtOAc (2 × 300 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com salmoura (200 mL). Concentrar e purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos para produzir 2,78 g (47%) do produto desejado. MS/ES *m/z* (⁷⁹Br) 510,0 [M+H]⁺; R_f = 0,52 em 4:1 Hexanos : EtOAc.

Preparação 41

25 2-(4-Cloro-fenil)-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver 2-bromo-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (2,87 g, 5,46 mmols) em dimetoxietano (28 mL) seguido por adição de EtOH (4 mL), e água (8 mL). Adicionar ácido 4-clorofenilborônico (1,28 g, 8,19 mmols) seguido por 2M de Na₂CO₃ (4 mL, 8,19 mmols). Permitir gás de argônio seco borbulhar através da mistura reacional durante 15-20 minutos. Adicionar Pd(PPh₃)₄ (315 mg, 0,27 mmols) e, em seguida aquecer a 90 °C sob uma atmosfera de argônio. Depois de 3

horas, filtrar a reação através de Celite (e eluir com CH₂Cl₂. Concentrar e purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos para produzir 2,37 g (80% de rendimento) do produto desejado. MS/ES m/z (³⁵Cl) 542,1 [M+H]⁺.

- 5 Preparar os intermediários na tabela abaixo seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 41, utilizando ácido p-tolilborônico e ácido 4-cilcopropoxifenilborônico (preparado como descrito em Olofsson, K. e outro, WO 2005123673).

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
42	6-(3-Metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-2-p-tolil-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	522,1 [M+H] ⁺
43 *	2-(4-Ciclopropóxi-fenil)-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	546,0 [M+H] ⁺

- * Variações: DME/EtOH/2M de Na₂CO₃ (nenhuma água). Microondas a 100 °C durante 3 horas. Preparação com CH₂Cl₂ e 1 N de NaOH.

Preparação 44

2-(4-Cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

- 15 Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (1,68 g, 3,1 mmols) em THF (20 mL), e adicionar solução de 1,0 M de fluoreto de tetrabutyl amônio em THF (3,1 mL, 3,1 mmols). Agitar em RT durante 1 hora. Adicionar lentamente 1N de HCl até que o pH seja aproximadamente 1. Um precipitado começa a se formar. Permitir assentar em RT durante 2-3 horas. Filtrar o sólido resultante para produzir 850 mg (71% de rendimento) do produto desejado. MS/ES m/z (³⁵Cl) 386,0 [M+H]⁺.

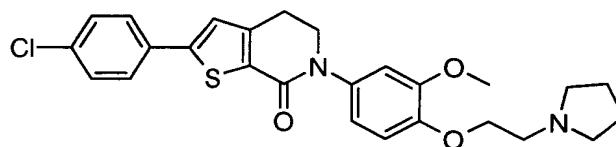
Preparar os intermediários na tabela abaixo seguindo o procedimento essencialmente como descrito para a Preparação 44.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
------	--------------	-------------

45	6-(4-Hidróxi-3-metóxi-fenil)-2-p-tolil-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	366,0 [M+H] ⁺
46	2-Bromo-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(79Br) 353,9 [M+H] ⁺
47	2-(4-Ciclopropóxi-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	408,0 [M+H] ⁺

Exemplo 9

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,



HCl

Resfriar uma suspensão de DMF (8 mL), e de 2-(4-cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (850 mg, 2,21 mmols) a 0 °C. Adicionar NaH (97 mg, 2,43 mmols), e agitar 5 minutos. Em um funil separador, preparar a base livre de cloridrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina lavando-se uma suspensão do sal comercialmente disponível (500 mg) em CH₂Cl₂ (50 mL) com 1N de NaOH (50 mL). Combinar as camadas orgânicas e lavar com salmoura (50 mL). Secar em Na₂SO₄ e concentrar para produzir 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina. Adicionar a base livre (391 mg, 2,94 mmols) à reação e aquecer a 60 °C durante a noite. Verter a reação em um funil separador que contém 1 N de NaOH (100 mL). Extrair com CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com salmoura (100 mL). Purificar parte deste material por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de 0-7% de (2 N de NH₃ em MeOH)/CHCl₃ para produzir 330 mg (30% de rendimento) da base livre pura que é idêntico ao Exemplo 8. MS/ES m/z 483,0 [M+H]⁺.

Alternativamente, converter o produto ao sal de cloridrato dissolvendo a base livre em CH₂Cl₂ (cerca de 10 mg/mL), e adicionando-se 2,0 M de HCl em dietil éter (1,5 equivalentes). Concentrar a solução ou precipitar

com dietil éter e, em seguida filtrar para fornecer 493 mg (43% de rendimento) do sal de cloridrato. MS/ES m/z (³⁵Cl) 483,0 [M+H]⁺.

- Preparar os compostos na tabela abaixo, Exemplo 10 e Preparação 48, seguindo os procedimentos de alquilação essencialmente como descrito no Exemplo 9 utilizando-se o fenol apropriado. Preparar o Exemplo 10 utilizando-se cloridrato de N-(2-cloroetil)morfolina utilizando no lugar de cloridrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina.

Exemplo ou Prep	Nome químico	MS (ES) (m/z)
10	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 499,0 [M+H] ⁺
Prep 48	2-Bromo-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(79Br) 451,0 [M+H] ⁺

Exemplo 11

- 2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-3-metil-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 17, utilizando [3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico. ES/MS m/z (³⁵Cl) 497,0 [M+H]⁺.

Exemplo 12

Cloridrato de 2-(4-ciclopropóxi-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

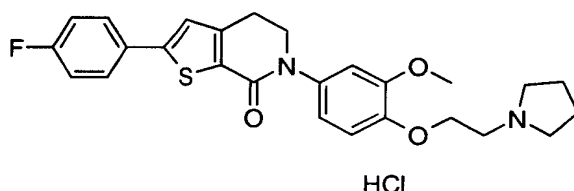
- Preparar a base livre de 2-cloroetilpirrolidina adicionando-se o sal de cloridrato (84 mg, 0,49 mmol) em um funil separador contendo 1 N de NaOH (75 mL) e CH₂Cl₂ (75 mL). Lavar a camada orgânica, em seguida com salmoura secar em Na₂SO₄ e concentrar. Em um vaso de microondas separado, misturar 2-(4-ciclopropóxi-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (100 mg, 0,24 mmols) em DMF (1 mL). Aquecer a mistura ligeiramente com uma pistola térmica até que o fenol esteja na solução. Adicionar K₂CO₃ em pó (68 mg, 0,49 mmols). Agitar 5-10 minutos, em

RT e, em seguida adicionar o cloreto mencionado acima como uma solução em DMF (500 μ L). Tamponar o vaso e aquecer sob irradiação de microondas a 110 $^{\circ}$ C durante 2 horas. Carregar a reação diretamente sobre um tampão em sílica gel e purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um

5 0-10% de gradiente de (2 N de NH_3 em MeOH)/ CHCl_3 . Dissolver a base livre do produto em CH_2Cl_2 (10 mL), e adicionar 1,0 M de HCl em Et_2O (266 μ L). Concentrar para produzir 48 mg (36%) do produto desejado. MS/ES m/z 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 13

10 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,



Dissolver 2-bromo-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (156 mg, 0,35 mmols) em uma mistura de dimetoxietano:EtOH:água, 7:2:1 (2 mL). Adicionar ácido 4-fluorofenil borônico

15 co (63 mg, 0,45 mL) seguido por 2 M de Na_2CO_3 (225 μ L, 0,45 mmol). Borbulhar o gás de argônio seco através da reação durante 2-3 minutos, e, em seguida adicionar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,18 mmols). Selar a reação e tratar com irradiação de microondas a 100 $^{\circ}$ C durante 40 minutos. Carregar a mistura reacional diretamente sobre um tampão de sílica e purificar utilizando

20 cromatografia com um gradiente de 0-10% de (2N de NH_3 em MeOH)/ CHCl_3 para produzir 139 mg (85%) do produto desejado como a base livre. Preparar o sal de HCl dissolvendo a base livre em CH_2Cl_2 (aprox. 0,1-0,3 M). Adicionar 1,5 eq de um HCl de 4,0 M em solução de dioxano. Isolar o sal precipitando-se com dietil éter e filtrando-se o produto sólido ou simplesmente

25 concentrando-se a solução de CH_2Cl_2 . MS/ES m/z 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparar os compostos na tabela abaixo, essencialmente como descrito no Exemplo 13, utilizando o ácido borônico apropriado e 2-bromo-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-

ona.

Exemplo	Nome químico	MS (ES) (m/z)
14	6-[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	533,0 [M+H] ⁺
15	2-(2,4-Dimetóxi-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	509,0 [M+H] ⁺
16	6-[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	517,0 [M+H] ⁺

Preparação 49

2-Metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido trifluoro-metanossulfônico

- 5 Dissolver 6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,486 g, 1,28 mmol) em piridina (5 mL). Adicionar anidrido trifluorometanossulfônico (0,26 mL, 1,53 mmol), e agitar a reação em RT durante a noite. Remover o reagente em excesso e o solvente em vácuo. Dissolver o resíduo resultante em CH₂Cl₂ (50 mL). Lavar com
- 10 CuSO₄ saturado (2 × 30 mL), e secar em Na₂SO₄. Filtrar e concentrar para produzir 0,649 g (100%) do composto título. LC-MS/ES m/z 514,0 [M+H]⁺.

Preparação 50

Metil éster de ácido 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico

- 15 Combinar acetato de paládio (0,015 g, 0,067 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (DPPB) (0,035 g, 0,080 mmol), 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (0,352 g, 0,685 mmol), metanol seco (10 mL, 0,249 mmol), trietilamina seca (0,50 mL, 3,5 mmols) e acetonitrilo seco (15
- 20 mL) em um reator de pressão de Parr equipado com um barra agitadora revestida com teflon. Purgar o vaso reacional com nitrogênio (4x), e com monóxido de carbono (4x). Pressurizar com monóxido de carbono (100 psig,

690 KPa), selar e agitar a 100 °C durante 6 horas, ao mesmo tempo que mantendo a pressão de monóxido de carbono a 100 psig. Permitir a reação resfriar em temperatura ambiente e ventilar o monóxido de carbono do vaso reacional. Filtrar a mistura reacional através de sílica gel, lavar com EtOAc (100 mL), e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 50% de EtOAc/hexanos para produzir 0,227 g (78%) do composto título. MS/ES m/z 424,0 [M+H]⁺.

Preparação 51

10 Ácido 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico

Dissolver metil éster de ácido 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico (0,2274 g, 0,54 mmol) em dioxano (10 mL), e adicionar monoidrato de hidróxido de lítio (124 mg, 2,69 mmols) seguido por água (5 mL). Agitar a reação em RT durante a noite, diluir com água (10 mL), e acidificar com 1 N de HCl. Coletar o sólido através de filtração e lavar com água (2 × 10 mL), e Et₂O (2 × 10 mL). Secar o sólido em um forno a vácuo para produzir 0,145 g (66%). LC-MS/ES m/z 410,3 [M+H]⁺.

Preparação 52

20 Ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico

Suspender metil éster de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico (0,4 g, 0,94 mmol) em metanol (5 mL), e tetraidrofurano (5 mL), e adicionar 1 N de NaOH (1,13 mL, 1,13 mmol). Aquecer a mistura em refluxo durante 16 horas, resfriar em RT e concentrar em vácuo. Suspender o resíduo em água (25 mL), e acidificar com bissulfato de sódio a 10%. Extrair a mistura com acetato de etila (4 × 20 mL) para produzir uma suspensão na porção orgânica. Filtrar o sólido e secar em vácuo para produzir 0,19 g (49%) do composto título. Concentrar o filtrado em vácuo para produzir 0,09 g (23%) a mais do composto título. MS/ES m/z (³⁵Cl) 414,0 [M+H]⁺.

30

Exemplo 17

2-Metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

Suspender ácido 2-metóxi-4-[2-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico (0,1451 g, 0,35 mmol) em DMF (5 mL), e
5 adicionar 2-pirrolidin-1-il-etilamina (45 mg, 0,39 mmol), EDCI (81 mg, 0,42 mmol), HOBt (57 mg, 0,42 mmol), e Et₃N (0,15 mL, 1,06 mmol). Agitar a reação em RT durante a noite. Diluir com EtOAc (100 mL), lavar com água (2 × 30 mL), e secar em Na₂SO₄. Purificar o material cru por cromatografia em sílica gel, eluindo com 2% de NH₃-H₂O, 50% de CH₃OH/EtOAc para produzir
10 9 mg (5%) do composto título. LC-MS/ES m/z 506,2 [M+H]⁺.

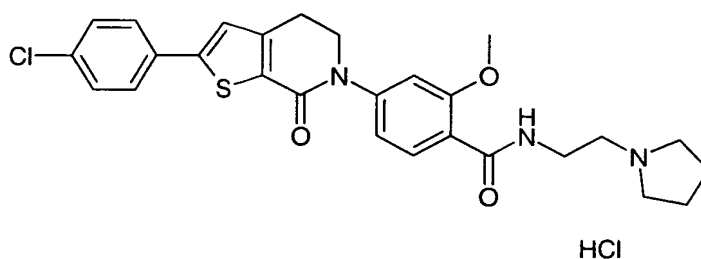
Exemplo 18

4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida, cloridrato,

Aquecer uma solução de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico (0,10 g, 0,24 mmols) em
15 cloreto de tionila (1 mL) em refluxo durante uma hora. Resfriar e concentrar a reação em vácuo. Dissolver o resíduo em diclorometano (0,5 mL), e adicionar a uma solução a 0°C de 4-(2-aminoetil)morfolina (0,038 g, 0,29 mmol), e trietilamina (0,029 g, 0,29 mmol) em diclorometano (0,5 mL). Agitar
20 a reação em RT durante 16 horas. Lavar a reação com água (2 mL), e novamente extrair a porção aquosa com diclorometano (2 × 2 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o material por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de diclorometano a 5% de 2 M de amônia em metanol/diclorometano para produzir
25 0,085 g da amina livre. Dissolver a amina em diclorometano (0,5 mL), e adicionar 1 N de HCl em etanol (0,16 mL). Adicionar dietil éter (2 mL), filtrar o sólido resultante e secar em vácuo a 80 °C para produzir 0,08 g (59%) do composto título. MS/ES m/z (³⁵Cl) 526,2 [M+H]⁺.

Exemplo 19

30 Cloridrato de 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida



Adicionar 2,0M de trimetilalumínio em tolueno (0,26 mL, 0,53 mmol) a uma solução de 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0,042 g, 0,37 mmol) em tolueno (7 mL), e agitar a mistura durante 5 minutos. Adicionar uma suspensão de metil éster de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzóico (0,15 g, 0,35 mmol) em tolueno (2 mL), e aquecer a reação a 100 °C durante 3 horas. Resfriar a reação em temperatura ambiente e lentamente extinguir com água até nenhuma espumação seja observada. Diluir a mistura com 1 N de NaOH e extrair com acetato de etila (3 x 10 mL). Secar as porções orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo para proporcionar a amina livre (63 mg). Dissolver a amina em diclorometano (0,5 mL), e adicionar 1 N de cloreto de hidrogênio em etanol (0,117 mL). Adicionar dietil éter (5 mL), filtrar e secar o sólido branco resultante em vácuo para produzir 0,053 g (28%) do composto título. MS/ES m/z (37Cl) 511,3 [M⁺].

Preparar os compostos na tabela abaixo, Exemplos 20, 21 e Preparações 53, 54, seguindo os procedimentos essencialmente como descrito para o Exemplo 19, utilizando a amina e o éster apropriado.

Exemplo	Nome químico	LC-MS/ES (m/z)
20	4-[2-(4-Fluoro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-(2-pirrolidin1-il-etil)-benzamida, cloridrato,	494,0 [M+H] ⁺
21	4-[2-(4-Trifluorometóxi-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-(2-pirrolidin1-il-etil)-benzamida, cloridrato,	560,0 [M+H] ⁺

Prep 53 **	terc-Butil éster de ácido (\pm)-4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoilamino}-metil)-morfolina-4-carboxílico	(37Cl) 613,3 [M+]
Prep 54 **	terc-Butil éster de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoilamino}-piperidina-1-carboxílico	(37Cl) 597,3 [M+]

** Purificado através de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0% a 75% ou 80% de EtO-Ac/hexanos.

Exemplo 22

5 (\pm)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-morfolin-2-ilmetil-benzamida, cloridrato,

Agitar uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoilamino}-metil)-morfolina-4-carboxílico (0,20 g, 0,33 mmol) em 4 M de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) em RT durante 2 horas. Adicionar dietil éter (5 mL), filtrar e
10 secar em vácuo a 80 °C para produzir 0,153 g (85%) do composto título. MS/ES m/z (37Cl) 513,0 [M⁺].

Exemplo 23

4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-N-piperidin-4-ilbenzamida, cloridrato,

15 Preparar o composto título seguindo o procedimento essencialmente como descrito para o Exemplo 22, utilizando *terc*-butil éster de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoilamino}-piperidina-1-carboxílico para obter 0,122 g (76%) de produto. MS/ES m/z (37Cl) 497,0 [M⁺].

20 Exemplo 24

2-Cloro-4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida, cloridrato,

Adicionar cloreto de índio(III) (0,046 g, 0,093 mmol) a uma suspensão de metil éster de ácido 2-cloro-4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-benzóico (0,2 g, 0,46 mmol) em 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0,9 mL, 7,1 mmols), e aquecer a mistura a 120 °C du-
25

- rante 16 horas. Resfriar em RT e diluir com água (10 mL). Extrair a mistura com diclorometano (3 × 10 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com diclorometano a 6% de 2 M de amônio em metanol/diclorometano para produzir 71 mg (30%) da amina livre. Dissolver a amina livre em clorofórmio (0,5 mL), e adicionar 1 N de HCl em etanol (0,138 mL). Diluir a solução com dietil éter (5 mL), filtrar e secar o sólido branco resultante em vácuo a 80 °C para produzir 0,06 g (24%) do composto título. MS/ES m/z (³⁵Cl³⁵Cl) 514,0 [M+H]⁺.
- 5
- 10 **Preparação 55**
1-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina
- Aquecer 1-cloro-2-metóxi-4-nitro-benzeno (1,0 g, 5,33 mmols), e 1-metilpiperazina (1,33 g, 13,30 mmols) a 100 °C em um tubo selado durante 16 horas. Resfriar a mistura em temperatura ambiente e dividir entre diclorometano (50 mL), e água (50 mL). Separar a porção orgânica e extrair a porção aquosa com diclorometano (2 × 20 mL). Secar as porções orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo para produzir 1,05 g (78%) do composto título. MS/ES m/z 252,0 [M+H]⁺.
- 15
- Preparação 56**
- 20 3-metóxi-4-(metil-piperazin-1-il)-fenilamina
- Dissolver 1-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (1,05 g, 4,18 mmols) em acetato de etila (50 mL), e adicionar 10% de Pd/C (0,20 g). Hidrogenar a suspensão em temperatura ambiente sob um balão preenchido com hidrogênio durante 16 horas. Filtrar a suspensão através de uma almofada de Celite® e enxaguar com acetato de etila. Concentrar o filtrado em vácuo para produzir um sólido avermelhado (0,66 g, 71% de rendimento). MS/ES m/z 220,0 (M+1)⁺.
- 25
- Preparação 57**
- tert*-Butil éster de ácido 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico
- 30 Dissolver 3,4-difluoronitrobenzeno (2,0 g, 12,6 mmols) em acetonitrilo (35 mL), e adicionar *tert*-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (4,7 g, 25,2 mmols). Aquecer a mistura em refluxo durante 16 horas. Resfriar

a mistura em temperatura ambiente e concentrar em vácuo. Dividir o resíduo entre diclorometano (75 mL), e água (75 mL), separe a porção orgânica e extrair a porção aquosa com diclorometano (2 x 25 mL). Combinar os orgânicos e secar (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo para produzir 2,83 g (72%) do composto título. MS/ES m/z 270,2 [M-*terc*Bu+H]⁺.

Preparação 58

terc-Butil éster de ácido (S)-3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico

Dissolver N-*terc*-butil-(S)-3-hidroxipirrolidina (35 g, 187 mmols) em DMF seca (500 ml) a 0 °C durante 10 minutos. Adicionar NaH (60% em óleo mineral, 8,98 g, 224 mmols) porção a porção. Permitir a reação agitar durante 30 minutos, a 0 °C e, em seguida adicionar uma solução de 2-cloro-5-nitroanisol (35,1 g, 187 mmols) em DMF (120 ml) gota a gota por meio de cânula sob uma atmosfera de nitrogênio. Permitir a reação agitar durante a noite a 130 °C. Remover o solvente orgânico por pressão reduzida. Diluir em água (1 L), e extrair com EtOAc (3 x 200 ml). Lavar as porções orgânicas combinadas com água (2 x 200 ml), secar (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo resultante por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de solvente de 0-50% de EtOAc em hexanos. Coletar o material desejado e triturar durante a noite com Et₂O. Filtrar o sólido por filtração a vácuo para produzir 37 g (58%) do composto título. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,27-2,05 (m, 2H), 3,69 - 3,48 (m, 4H), 4,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,85-6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85-7,83 (br d, J = 9,0 Hz, 2H).

25 Preparação 59

terc-Butil éster de ácido (R)-3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico

Preparar o composto título seguindo o procedimento essencialmente como descrito para a Preparação 58, utilizando *terc*-butil éster de ácido (R)-3-hidróxi-piperidina-1-carboxílico (35,0 g, 174 mmols) para produzir 47,0 g (76%) do composto título. MS/ES m/z 297,2 [M-tBu+H]⁺.

Preparação 60

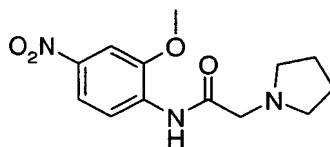
tert-Butil éster de ácido 3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

- Dissolver 1-fluoro-2-metóxi-4-nitro-benzeno (118 g, 689 mmols) e *tert*-butil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico (125 g, 724 mmols) em THF (800 mL), e resfriar a 0 °C. À solução anterior sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionar gota a gota uma solução de 1M de *t*BuOK (1 L, solução em THF). Depois que a adição é concluída, agitar a solução marrom escura durante 30 minutos, a 0 °C, em seguida diluir com água (1 L) durante um período de 10 minutos. Agitar a mistura durante 5 minutos, em seguida extrair duas vezes com MTBE. Combinar as soluções orgânicas e lavar com salmoura (2 x 700 mL), em seguida secar e concentrar. Secar o sólido em vácuo a 45 °C durante 20 horas, para obter 216 g (95%) dos compostos título como um sólido amarelo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H, J = 2,4, 8,5), 6,30 (d, 1H, J = 2,6), 6,47 (d, 1H, J = 8,5).
- Preparar os seguintes compostos utilizando-se essencialmente os mesmos procedimentos como descrito na Preparação 60, utilizando o álcool apropriado.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
61	<i>tert</i> -Butil éster de ácido (R)-3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico	283,0 [M-Bu+H] ⁺
62	<i>tert</i> -Butil éster de ácido 4-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	297,0 [M-Bu+H] ⁺
63	<i>tert</i> -Butil éster de ácido (S)-3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	297,2 [M-tBu+H] ⁺
64	<i>tert</i> -Butil éster de ácido 3-(2-fluoro-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	257,0 [M-tBu+H] ⁺

Preparação 65

N-(2-Metóxi-4-nitro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida



Dissolver 2-metóxi-4-nitro-fenilamina (1,0 g, 5,95 mmols), cloridrato ácido pirrolidin-1-il-acético (0,99 g, 5,95 mmols), e N,N-diisopropiletilamina (1,08 mL, 6,55 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 mL), e adicionar hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (2,49 g, 6,55 mmols). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante 16 horas. Diluir a mistura com água (50 mL), e extrair com diclorometano (3 x 25 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia (0% a 4% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 0,77 g (46%) do composto título. MS/ES m/z 280,0 [M+H]⁺.

Preparação 66

(R)-1-(2-Metóxi-4-nitro-fenil)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidina

Combinar 1-cloro-2-metóxi-4-nitro-benzeno (10 g, 53,3 mmols), e (R)-3-pirrolidinol (9,3 g, 106,6 mmols). Aquecer a mistura durante a noite a 100 °C. Resfriar a mistura e dissolver em CH₂Cl₂ (200 mL), e lavar com 1 N de NaOH (100 mL). Lavar o extrato com salmoura (3 x 50 mL). Secar a camada orgânica com Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir o intermediário pirrolidinol como uma sólido úmido avermelhado escuro cru (12,17 g, 95%). MS (ES⁺) 239,1 (M+1)⁺.

Dissolver o (R)-1-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-ol cru (10,9 g, 45,5 mmols) em piridina seca (50 mL), e resfriar a 0 °C. Adicionar cloro-triisopropil-silano (19,8 mL, 91 mmols) gota a gota e, em seguida aquecer durante a noite a 80 °C. Remover a piridina por pressão reduzida e, em seguida lavar o material cru com solução de NaHSO₃ e extrair com EtOAc (3 x 100 mL). Combinar as soluções orgânicas, em seguida secar e concentrar para produzir o produto cru. Purificar em um tampão de sílica com hexanos (300 mL), e estimular com 10% de EtOAc em hexanos (800 mL) para produzir o composto título como um óleo avermelhado (17,85 g, 99%). MS/ES m/z 395,2 [M+H]⁺.

Preparação 67

(S)-1-(2-Metóxi-4-nitro-fenil)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidina

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 56 utilizando-se (S)-3-pirrolidinol.

5 MS/ES m/z 395,3 [M+H]⁺.

Preparação 68

tert-Butil éster de ácido (S)-3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico

10 Dissolver *tert*-butil éster de ácido (S)-3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico (2,0 g, 5,91 mmols) em acetato de etila (50 mL), e adicionar 10% de Pd/C (0,20 g). Hidrogenar a suspensão em temperatura ambiente sob um balão preenchido com hidrogênio durante 16 horas. Filtrar a suspensão através de uma almofada de Celite® e enxaguar com acetato de etila. Concentrar o filtrado em vácuo para produzir um sólido avermelhado

15 (1,82 g, 100% de rendimento). MS/ES m/z 253,0 [M-t-butil+H]⁺.

Preparar os seguintes compostos utilizando-se o mesmo procedimento essencialmente como descrito na Preparação 68 a não ser que utilizando metanol como o solvente para as Preparações 72 e 73 e utilizando 5% de Pd/C para a Preparação 72.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
69	<i>tert</i> -Butil éster de ácido 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboxílico	296,0 [M+H] ⁺
70	<i>tert</i> -Butil éster de ácido (R)-3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	345,0 [M+Na] ⁺
71	N-(4-Amino-2-metóxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	250,0 [M+H] ⁺
72	<i>tert</i> -Butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	239,0 [M-tBu+H] ⁺
73 *	<i>tert</i> -Butil éster de ácido 3-(4-amino-2-fluoro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	227,0 [M-tBu+H] ⁺
74	<i>tert</i> -Butil éster de ácido (R)-3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico	253,0 [M-tBu+H] ⁻

75	terc-Butil éster de ácido 4-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	267,0 [M-tBu+H] ⁺
76	terc-Butil éster de ácido (S)-3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	267,3 [M-tBu+H] -
77	(R)-3-Metóxi-4-(3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenilamina	365,2 [M+H] ⁺
78	(S)-3-Metóxi-4-(3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenilamina	365,0 [M+H] ⁺

* Purifique por cromatografia em sílica gel utilizando-se 50% de EtOAc/hexano.

Preparação 79

[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-acetamida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Dissolver N-(4-amino-2-metóxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida (1,32 mmol, 330 mg) em tolueno (14 mL), e adicionar 2M de trimetilalumínio em tolueno (1,32 mmol, 661 µL) por seringa. Depois de 5 minutos, adicionar 2-(4-cloro-fenil)-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (944 µmol, 250 mg), e aquecer a reação a 80 °C durante 17 horas. Resfriar a reação em temperatura ambiente e lentamente extinguir com 5 mL do sal de Rochelle aquoso saturado. Diluir a mistura com 10 mL de água e extrair com diclorometano (4 × 10 mL). Secar os orgânicos combinados em Na₂SO₄, filtrar e concentrar até a secura. Purificar por cromatografia (0% a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 321 mg (66%) do composto título. MS/ES m/z (³⁵Cl) 513,0 [M⁺].

15 Preparação 80

4-Bromo-2-metóxi-fenilamina

- 20 Adicionar gota a gota uma solução de bromo (0,83 mL, 16,2 mmols) em CH₂Cl₂ (130 mL) a uma solução de 2-metóxi-fenilamina (2,0 g, 16,2 mmols) em diclorometano (100 mL) a 0 °C durante um período de 45 minutos. Agitar a mistura a 0 °C em RT durante a noite. Lavar a mistura com água, secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia eluindo *flash* com 10% de EtOAc/hexano para produzir 1,95 g (59%) do composto título. GC m/z (⁸¹Br) 203 [M⁺].

Preparação 81

N-(4-Bromo-2-metóxi-fenil)-2-cloro-acetamida

Adicionar anidrido cloroacético (1,78 g, 10,1 mmols) a uma solução de 4-bromo-2-metóxi-fenilamina (1,94 g, 9,60 mmols) em CH₂Cl₂ (48 mL) a 0 °C. Agitar a mistura em RT durante 2 horas. Diluir a mistura com CH₂Cl₂, em seguida lavar com 1N de NaOH, salmoura e água. Secar a camada orgânica em Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir 2,6 g (97%) do composto título. LC-ES/MS m/z (⁸¹Br, ³⁵Cl) 280,0 [M+H]⁺.

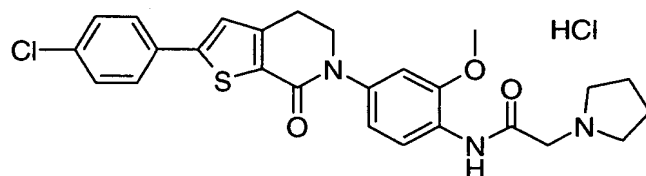
Preparação 82

N-(4-Bromo-2-metóxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

Adicionar pirrolidina (7,5 mL, 90 mmols) a uma mistura de N-(4-bromo-2-metóxi-fenil)-2-cloro-acetamida (5,0 g, 18 mmols), e carbonato de potássio (4,96 g, 36 mmols) em acetonitrilo (180 mL). Aquecer a mistura a 80 °C durante 4 horas. Resfriar a mistura em RT e filtrar com CH₂Cl₂ (300 mL). Lavar o filtrado com salmoura (400 mL), novamente extrair o aquoso duas vezes com CH₂Cl₂ (300 mL). Lavar a camada orgânica combinada com água (250 mL). Secar a porção orgânica em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Secar o sólido resultante em vácuo local durante a noite para produzir 5,6 g (99%) do composto título. LC-ES/MS m/z (⁸¹Br) 314,0 [M+].

Exemplo 25

Cloridrato de N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida



Dissolver [3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico (623 μmol, 320 mg), e tri-n-butilfosfina (934 μmol, 233 μL) em tetraidrofurano (5 mL), em seguida adicionar gota a gota por meio de seringa azodicarboxilato de diisopropila (934 μmol, 185 μL). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante 4 horas. Diluir a mistura com 15 mL de Et₂O, filtrar o sólido resultante e secar sob vácuo a 60 °C para proporcionar 195 mg (63%) de N-{4-[2-(4-

cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida. Preparar o sal de cloridrato da base livre utilizando-se 1N de HCl em etanol. Diluir a solução salina em éter, em seguida filtrar o produto. Secar em vácuo para obter o composto título. MS/ES m/z (^{35}Cl)

5 496,2 [M+H] $^{+}$.

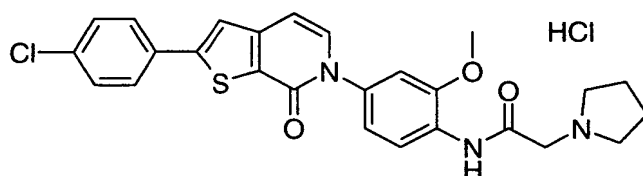
Exemplo 25, Procedimento Alternado: Combinar 2-(4-cloro-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (2,0 g, 7,58 mmols), N-(4-bromo-2-metóxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida (2,85 g, 9,10 mmols), Cs_2CO_3 (4,94 g, 15,2 mmols), 1,4-dioxano (76 mL), e CuI (0,578 g, 3,03 mmols). Purgar a mistura com nitrogênio durante 10 minutos. Adicionar de sim-dimetil-etileno diamina (0,53 g, 6,01 mmols) e aquecer a mistura a 100 °C durante a noite. Resfriar a mistura em RT, diluir com CH_2Cl_2 e lavar duas vezes com uma solução de 5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$. Secar a camada orgânica em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Filtrar o cru com H_2O e Et_2O . Preparar o sal de HCl dissolvendo o sólido com CH_2Cl_2 . Adicionar 1 eq de 1 M de HCl/éter, permitir a solução agitar durante 15 minutos, e concentrar para produzir 2,92 g (72%) do composto título. LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 496,2 [M+H] $^{+}$.

10

15

Exemplo 26

N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida, hidrocloreto



Combinar 2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (1,8 g, 6,88 mmols), N-(4-bromo-2-metóxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida (2,58 g, 8,25 mmols), Cs_2CO_3 (4,48 g, 13,8 mmols), 1,4-dioxano (69 mL), e CuI (0,520 g, 2,75 mmols). Purgar a mistura com nitrogênio durante 10 minutos. Adicionar sim-dimetil-etileno diamina (0,49 g, 5,50 mmols), e aquecer a mistura durante a noite a 100 °C. Resfriar a mistura em RT, diluir com CH_2Cl_2 e lavar duas vezes com uma solução de 5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2x). Secar a camada orgânica em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Filtrar o cru com H_2O e Et_2O . Purificar o material cru por cromatografia utilizando-se um gradiente de 20-

20

25

50% de acetona em hexanos. Preparar o sal de HCl dissolvendo o sólido com CH_2Cl_2 . Adicionar 1 eq. de 1 M de HCl/éter, permitir a solução agitar durante 15 minutos, e concentrar para produzir 1,95 g (53%) do composto título. LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 494,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Preparação 83

2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-tiofeno

Preparar o composto título seguindo o procedimento essencialmente como descrito na Preparação 21, utilizando ácido 1-cloro-4-iodobenzeno e 4-metiltiofeno-2-borônico para produzir 4,34 g (95%) de produto.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,28 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 6,87 (pent, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

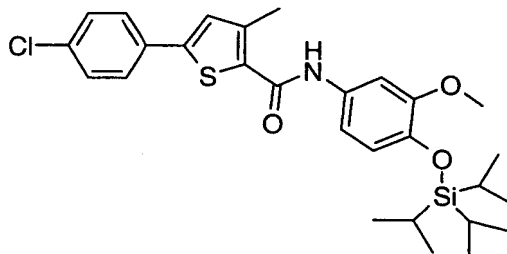
Preparação 84

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico

15 Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiofeno (0,53 g, 1,85 mmol) em THF (25 mL), e resfriar a -78 °C. Adicionar t-BuLi (1,7 M, 2,3 mL, 3,88 mmols) gota a gota. Agitar a solução a -78 °C durante 20 minutos. Canular a solução em um frasco contendo gelo seco em pó (10 g). Agitar a reação e permitir aquecer em RT. Extinguir a reação com NH_4Cl saturado (10 mL),
 20 diluir com água (40 mL), e extrair com EtOAc (2×50 mL). Secar as camadas orgânicas combinadas em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru lavando com hexanos (2×20 mL) para produzir 0,35 g (74%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 251,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparação 85

25 (3-Metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico



Suspender ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico

(2,13 g, 8,44 mmols) em CH₂Cl₂ (15 mL), e tratar com cloreto de oxalila (1,5 mL, 16,87 mmols), seguido pela adição de DMF (2 gotas). Agitar a mistura em RT durante 2 horas e, em seguida evaporar sob vácuo. Dissolver o material sólido resultante em CH₂Cl₂ (30 mL), e resfriar a 0 °C. Adicionar 3-
 5 metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenilamina (2,62 g, 8,86 mmols), e Et₃N (1,8 mL, 12,66 mol) em CH₂Cl₂ (10 mL) gota a gota a 0 °C. Agitar a reação a 0 °C durante 10 minutos, e em RT durante 30 minutos. Diluir a reação com CH₂Cl₂ (100 mL), lavar com 0,1 M de HCl (2 x 30 mL), 1,0 M de NaOH (2 x 30 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por
 10 cromatografia, eluindo com 20% de EtOAc/hexano para produzir 3,53 g (79%) do composto título. LC-MS/ES m/z (37Cl) 531,2 [M⁺].

Preparar os compostos na tabela abaixo, seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 85, utilizando ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico e a fenilamina apropriada.

Prep	Nome químico	MS/ES (m/z)
86 *	[3-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico	(35Cl) 456,3 (M+H) ⁺
87 *	terc-Butil éster de ácido (S)-3-(4-{{[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-pírrolidina-1-carboxílico	(37Cl) 487,0 (M. tBu+H) ⁺
88	terc-Butil éster de ácido (R)-3-(4-{{[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	(35Cl) 555,0 [M-H] ⁻
89	terc-Butil éster de ácido 4-(4-{{[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboxílico	(35Cl) 530,0 [M+H] ⁺
90	terc-Butil éster de ácido 4-(4-{{[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	LC-MS/ES m/z (35Cl) 555,3
91	terc-Butil éster de ácido (S)-3-(4-{{[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico	LC-MS/ES m/z (35Cl) 555,0

92	terc-Butil éster de ácido (R)-3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico	LC-MS/ES m/z (35Cl) 541,0
93	[3-Metóxi-4-((R)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico	(35Cl) 599,3 [M+H] ⁺
94	[3-Metóxi-4-((S)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico	(35Cl) 599,3 [M+H] ⁺

* Acoplamento com agitação 16 horas em RT. Preparação com bissulfato de sódio a 10%. Purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se 0-5% de gradiente de (2N de NH₃ em MeOH)/CHCl₃.

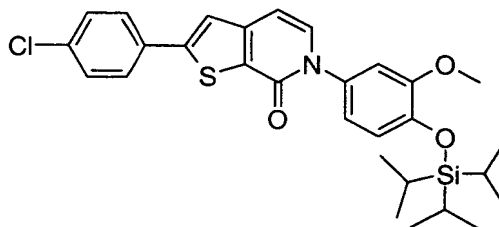
Preparação 95

- 5 *terc*-Butil éster de ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Dissolver *terc*-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (2,27 mmol, 667 mg) em tolueno (35 mL), e adicionar 2M de trimetilalumínio em tolueno (2,27 mmol 1,13 mL). Adicionar a esta
10 solução, 2-(4-cloro-fenil)-4,5-diidro-tieno[2,3-c]piran-7-ona (1,51 mmol, 400 mg), e aquecer a reação a 80 °C durante 5 horas. Resfriar a reação em temperatura ambiente e lentamente extinguir com 10 mL do sal de Rochelle saturado. Agitar a mistura durante 10 minutos, e diluir com 40 mL de água. Separar a porção orgânica e extrair a porção aquosa com EtOAc (2 × 25 mL).
15 Secar os orgânicos combinados em Na₂SO₄, filtrar e concentrar até a secura. Purificar por cromatografia (hexanos para 70% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 840 mg (99%) do composto título. MS/ES m/z (35Cl) 557,0 [M-H]⁻.

Preparação 96

- 20 2-(4-Cloro-fenil)-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-3a,7a-diidro-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Dissolver (3-metóxi-4-triisopropil-silanilóxi-fenil)-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico (3,53 g, 6,66 mmols) em THF (70 mL). Resfriar a solução a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionar t-BuLi (1,7 M, 8,6 mL, 14,65 mmols) gota a gota, ao mesmo tempo que mantendo a temperatura interna abaixo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Agitar a solução azul resultante a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Adicionar DMF (5 mL) gota a gota, e agitar a reação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos, e, em seguida aquecer gradualmente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Extinguir com 1,0 M de HCl (20 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ com agitação durante 5 minutos, e, em seguida em RT durante 15 minutos. Diluir com água (50 mL), e EtOAc (100 mL). Separar a camada orgânica, lavar com 0,1 M de HCl (2 \times 50 mL), secar em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 20% de EtOAc/hexano para produzir 2,86 g (80%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 540,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparar os exemplos na tabela abaixo, seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 96, utilizando o precursor de amida apropriado. Para preparar o sal de HCl, dissolver a amina livre em CH_2Cl_2 , adicionar 1 M de HCl em EtOH (1 eq), agitar, precipitar com dietil éter e filtrar.

Exemplos	Nome químico	MS (m/z)
27	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona, cloridrato,	(^{35}Cl) 466,3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
28	(S)-2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(pirrolidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(^{35}Cl) 453,0 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

20 Exemplo 29

Cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-

6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver [3-metóxi-4-((R)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico (0,573 g, 0,958 mmol) em THF (10 mL). Resfriar a mistura a -78 °C sob argônio. Adicionar t-BuLi (1,2 mL, 2,11 mmols) gota a gota e agitar a -78 °C durante 20 minutos. Adicionar DMF (1,5 mL), e agitar a -78 °C durante 10 minutos, em seguida aquecer gradualmente para 0 °C. Extinguir a mistura com NH₄Cl saturado (10 mL), em seguida diluir com EtOAc (100 mL), e lavar com água (2 × 30 mL). Secar a solução com Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Suspende o material cru resultante em tolueno (40 mL), e tratar com ácido *p*-toluenossulfônico-H₂O (0,45 g, 2,37 mmols). Refluxar a mistura utilizando-se uma armadilha de Dean-Stark. Diluir a mistura com EtOAc (150 mL), e lavar com NaHCO₃ saturado (2 × 50 mL). Secar a solução com Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 100% de EtOAc para produzir 0,144 g (33%) de 2-(4-cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona.

Preparar o sal de HCl dissolvendo a base livre em diclorometano e MeOH. Tratar a mistura com 1,0 M de HCl em EtOH. Adicionar Et₂O, filtrar e lavar com Et₂O. Secar em um forno a vácuo em RT durante 2 dias para produzir 0,123 g (79%) do composto título. LC-MS/ES *m/z* (³⁵Cl) 453,0 [M+H]⁺.

Preparação 97

2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-((S)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencialmente como descrito no Exemplo 28, utilizando [3-metóxi-4-((S)-3-triisopropilsilanilóxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico, a não ser que não prepare o sal de cloridrato (0,338 g, 26%). LC-MS/ES *m/z* (³⁵Cl) 452,8 [M+H]⁺.

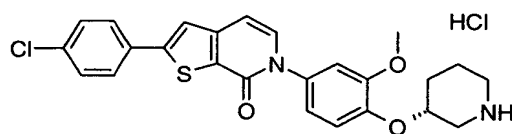
30 Preparação 98

terc-Butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico

Dissolver *tert*-butil éster de ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (840 mg, 1,50 mmol), e tri-*n*-butilfosfina (2,25 mmol, 562 μ L) em tetraidrofurano (15 mL), e adicionar azodicarboxilato de diisopropila gota a gota lentamente (2,25 mmols, 447 μ L). Agitar a mistura durante a noite e concentrar em vácuo. Triturar o resíduo com Et₂O, filtrar e secar em vácuo para proporcionar 550 mg (62%) do composto título como um sólido branco. LC-MS/ES *m/z* (³⁵Cl) 441,0 [M-*t*BuCO₂+H]⁺.

Exemplo 30

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((*R*)-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-*c*]piridina-7-ona, cloridrato,



Dissolver *tert*-butil éster de ácido (*R*)-3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico (2,63 g, 4,72 mmols) em tetraidrofurano (35 mL) sob argônio e resfriar a -78 °C. Adicionar 1,7 M de *tert*-butillítio em pentano (6,1 mL, 10,38 mmols) ao mesmo tempo que mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Agitar a solução a -78 °C durante 20 minutos. Adicionar N,N-dimetilformamida (2,68 mL, 34,46 mmols) à solução mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Remover o banho de resfriamento depois de 5 minutos, e agitar a reação durante 30 minutos. Extinguir a reação com cloreto de amônio aquoso saturado (20 mL). Diluir a mistura com água (10 mL), e extrair com acetato de etila (3 × 30 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Dissolver o resíduo em 30 mL de acetato de etila e adicionar ácido *p*-toluenossulfônico (1,41g, 7,08 mmols). Aquecer a mistura durante a noite em refluxo, resfriar e diluir com água (30 mL). Preparar a mistura básica com 1 N de NaOH e extrair com acetato de etila (3 × 40 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia (diclorometano a 7% de 2 M de amônio em metanol/diclorometano) para proporcionar 0,77 g (35%) de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((*R*)-

piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona.

Dissolver a base livre (305 mg, 0,65 mmols) em diclorometano (3 mL), e adicionar 1 N de cloreto de hidrogênio em etanol (0,65 mL, 0,65 mmol). Adicionar dietil éter (10 mL) à suspensão resultante. Filtrar o sólido resultante e secar para proporcionar 269 mg (82%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 467,3 [M+H]⁺.

Preparar os compostos na tabela seguindo os procedimentos essencialmente como descrito no Exemplo 30 utilizando-se a amida apropriada.

Exemplos	Nome químico	MS (m/z)
31	2-(4-Cloro-fenil)-6-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(³⁵ Cl) 440,0 [M+H] ⁺
32	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	LC-MS/ES m/z (³⁵ Cl) 467,0 [M+H] ⁺
33	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-pirrolidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	LC-MS/ES m/z (³⁵ Cl) 453,0 [M+H] ⁺
34	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(piperidin-4-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	LC-MS/ES m/z (³⁵ Cl) 467,0 [M+H] ⁺

10 Exemplo 35

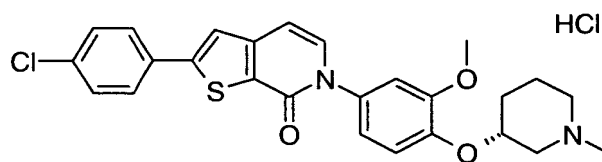
Cloridrato de 6-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver *terc*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (924 μmol, 500 mg) em diclorometano (10 mL), adicionar ácido trifluoroacético (5 mL), e agitar a reação em temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar o material em vácuo e dividir o resíduo entre 1N de NaOH (10 mL) e CH₂Cl₂ (15 mL). Separar a porção orgânica e extrair a porção aquosa com CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Secar os orgânicos combinados em Na₂SO₄, filtrar e concentrar até a secar para proporcionar 320 mg de 6-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona como um sólido branco.

Preparar o sal de HCl dissolvendo-se o resíduo em CH_2Cl_2 e adicionando-se HCl em etanol. Adicionar éter à mistura, em seguida filtrar e secar o sólido para obter o composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 441,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Exemplo 36

Cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-1-metil-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Agitar uma solução de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona (446 mg, 0,96 mmol),
 10 formaldeído (0,38 mL, solução aquosa a 37%), e ácido acético (0,22 mL, 3,84 mmols) em metanol (34 mL) em temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionar cianoboridreto de sódio (150 mg, 2,4 mmols) a esta solução, e agitar a reação durante 2 horas. Concentrar a mistura em vácuo e dividir o resíduo entre diclorometano (20 mL), e bicarbonato de sódio saturado (20
 15 mL). Separar a porção orgânica e extrair a porção aquosa com diclorometano (2 x 10 mL). Secar os orgânicos combinados (Na_2SO_4), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia (diclorometano a 5% de 2 M de amônia em metanol/diclorometano) para proporcionar 158 mg (34%) de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-1-metil-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-
 20 c]piridin-7-ona.

Preparar o sal de HCl dissolvendo-se o resíduo em CH_2Cl_2 e adicionando-se HCl em etanol. Adicionar éter à mistura, em seguida filtrar e secar o sólido para obter o composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 481,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo os procedimentos essencialmente como descrito no Exemplo 36 utilizando-se a amina apropriada.

Exem- plos	Nome químico	MS/ES (m/z)
---------------	--------------	----------------

37	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-1-metil-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(³⁵ Cl) 481,2 [M+H] ⁺
38	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidín-3-ilóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(³⁵ Cl) 455,0 [M+H] ⁺

Preparação 99

Metil éster de ácido 3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

Suspender CuBr₂ (1,0 g, 4,44 mmols), e nitrito de *terc*-butila (0,66 mL, 5,55 mmols) em CH₃CN (15 mL), em seguida agitar em RT durante 30 minutos. Adicionar metil éster de ácido 3-amino-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmols), e aquecer a reação a 70 °C durante 4 horas. Resfriar a mistura reacional em RT e verter em 20% de HCl (200 mL), em seguida extrair com CH₂Cl₂ (200 mL). Lavar a camada orgânica com 20% de HCl, em seguida secar em sulfato de sódio e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 10% de EtOAc/hexano para produzir 0,65 g (53%) do composto título. LC-MS/ES m/z (79Br) 332,0 [M+H]⁺.

Preparação 100

Metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carboxílico

Reagir metil éster de ácido 3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,66 g, 2,0 mmols) com (trimetilsilil)acetileno (216 mg, 2,2 mmols), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0,20 mmol), CuI (38,2 mg, 0,20 mmol), PPh₃ (210 mg, 0,80 mmol) e diisopropilamina (3,3 mL, 30 mmols) em DMF (1,0 mL) a 120 °C durante 30 minutos, em um reator de microondas. Tratar a mistura com Et₂O (15 mL), filtrar, verter em 0,1 M de HCl (15 mL), e extrair com Et₂O (3 × 10 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com NaHCO₃ saturado (20 mL), e água (20 mL). Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 30% de CH₂Cl₂/hexano para produzir 400 mg (57%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 349,0 [M+H]⁺.

Preparação 101

terc-Butil éster de ácido 3-[4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-fluoro-fenóxi]-azetidina-1-carboxílico

Adicionar 2,0 M de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (1,28 mL, 2,56 mmols) a uma suspensão de metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carboxílico (0,851 g, 2,44 mmols), e *tert*-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-fluoro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (0,688 g, 2,44 mmols) em tolueno (20 mL). Agitar a reação a 60 °C durante 4 horas. Resfriar a mistura a 0 °C, extinguir com 2,0 M de NaOH (5 mL), e água (20 mL) e, em seguida extrair com CHCl_3 (3 x 50 mL). Secar com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Dissolver o material cru em THF (50 mL), tratar com 1,0 M de TBAF (2,93 mL, 2,93 mmols), e agitar em RT durante a noite. Diluir com EtOAc (100 mL), lavar com água (3 x 40 mL), secar com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 5% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para produzir 1,03 g (80%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 526,9 [M+H]⁺.

Exemplo 39

15 Cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-fluoro-4-(1-metil-azetidina-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver *tert*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-fluoro-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (0,491 g, 0,932 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), e tratar com TFA (3 mL), com agitação em RT durante 2 horas. Remover o reagente em excesso e o solvente em vácuo. Dissolver o material cru em CH_3OH (15 mL), tratar com formaldeído (0,28 mL, 3,71 mmol, solução aquosa a 37%), HOAc (0,21 mL, 3,71 mmols), e NaBH_3CN (0,233 g, 3,71 mmols). Agitar a mistura em RT durante 30 minutos, seguida por refluxo durante 4 horas. Extinguir a mistura com solução de NH_4Cl saturada (10 mL). Diluir com água (10 mL), e NaHCO_3 saturado (30 mL). Extrair com EtOAc (3 x 50 mL). Secar as camadas orgânicas combinadas com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 1% de Et_3N , 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para produzir 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-fluoro-4-(1-metil-azetidina-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,3012 g, 0,683 mmol, 74%). Dissolver a base livre (0,152 g, 344,7 μmols) em CH_2Cl_2 (5 mL), e CH_3OH (0,5 mL). Tratar a mistura com 1,0 M de HCl em EtOH (344,7 μmols ; 344,7 μL). Adicionar Et_2O (50 mL), filtrar e lavar com

Et₂O (2 × 20 mL). Secar em um forno a vácuo em RT durante 2 dias para produzir 0,14 g (83%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 441,0 [M+H]⁺.

Preparação 102

- 5 *tert*-Butil éster de ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Dissolver *tert*-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (320 mg, 1,09 mmol) em tolueno (11 mL), e adicionar 2 M de trimetilalumínio (0,65 mL, 1,30 mmol, solução em tolueno). Agitar a
10 solução em RT durante 1 hora e, em seguida adicionar metil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carboxílico (380 mg, 1,09 mmol). Agitar a solução durante a noite a 50 °C, em seguida cuidadosamente extinguir com a solução salina de Rochelle saturado. Agitar a mistura durante 1 hora e, em seguida extrair com CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Combinar as
15 soluções orgânicas, secar, filtrar e concentrar o filtrado. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, utilizando 8% de MeOH (2 N de NH₃) em CH₂Cl₂ como eluente, para produzir 425 mg (64%) do composto título como um sólido branco. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 555,0 [M-*t*-butil+H]⁺.

Preparação 103

- 20 *tert*-Butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-*c*]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico

Dissolver *tert*-butil éster de ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-fenil)-3-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (420 mg, 0,69 mmol) em THF (11 mL), e adicionar 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio (1,50 mL, 1,50 mmol, solução em THF). Agitar a solução em RT durante a noite. Diluir a solução com EtOAc (100 mL), e lavar com água (3 × 50 mL), e salmoura (50 mL). Secar a solução orgânica, filtrar e concentrar o filtrado. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, utilizando um gradiente linear de 30-70% de EtOAc/hexanos, para produzir 280
25 mg (75%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 483,0 [M-*t*-butil+H]⁺.

Preparação 104

Trifluoroacetato de 6-[4-(azetidín-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6H-

tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Dissolver *terc*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (280 mg, 0,52 mmol) em ácido trifluoroacético (5 mL), e agitar a solução em RT durante 1 hora. Concentrar a solução em vácuo e purificar o material cru por cromatografia *flash*, utilizando 8% de MeOH (2 N de NH₃) em CH₂Cl₂ como eluente, para produzir 213 mg (93%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 439,0 [M+H]⁺.

Exemplo 40

10 Cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidín-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Misturar sal de ácido trifluoroacético de 6-[4-(azetidín-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (210 mg, 0,48 mmol) com metanol (10 mL), e ácido acético (0,3 mL). Adicionar uma solução de formaldeído (0,20 mL, 2,66 mmol, solução aquosa a 37%), e agitar a mistura durante 15 minutos. Adicionar cianoboroidreto de sódio (110 mg, 1,75 mmol), e agitar a mistura em RT durante a noite. Concentrar a mistura em vácuo e dividir o material cru entre NaHCO₃ saturado (25 mL), e CH₂Cl₂ (25 mL). Remover a solução orgânica e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂ adicional (2 × 25 mL). Combinar as soluções orgânicas e concentrar em vácuo. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, utilizando 5% de MeOH (2N de NH₃) em CH₂Cl₂ como eluente, para produzir 133 mg (61%) de 2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidín-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona como um sólido branco.

25 Misturar a base livre (128 mg, 0,28 mmol) com metanol (3 mL), e adicionar 4M de HCl (0,1 mL, 0,4 mmol, solução em 1,4-dioxano), e CH₂Cl₂ (3 mL). Agitar a solução em RT durante 30 minutos, e diluir com dietil éter (15 mL). Agitar a mistura em RT durante 30 minutos, coletar o sólido branco através de filtração e secar sob vácuo para produzir 123 mg (89%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 453,0 [M+H]⁺.

30 Preparação 105

2-(4-Cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-3a,7a-diidro-6H-tieno[2,3-

c]piridin-7-ona

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-6-(3-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-3a,7a-diidro-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (2,86 g, 5,29 mmols) em THF (55 mL), resfriar a 0 °C e tratar com 1,0 M de TBAF (5,8 mL, 5,8 mmols).

- 5 Agitar a reação a 0 °C durante 10 minutos, e em RT durante 2 horas. Diluir a reação com EtOAc (150 mL), lavar com NH₄Cl saturado (100 mL), água (100 mL), e salmoura (100 mL). Secar a porção orgânica em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Lavar o material cru resultante com hexanos em refluxo (2 × 40 mL), e secar em vácuo para produzir 1,95 g (96%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 384,0 [M-H].
- 10

Exemplo 41

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

- Suspender 2-(4-cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-3a,7a-diidro-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,233 g, 0,61 mmol) em acetonitrilo (12 mL). Adicionar Cs₂CO₃ (0,40 g, 1,22 mol), e refluxar durante 1 hora. Adicionar uma solução de sal de cloridrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (114 mg, 0,67 mmol) em acetonitrilo (5 mL) gota a gota durante um período de 5 minutos. Refluxar a reação durante 2,5 horas. Permitir resfriar em RT e diluir com
- 20 EtOAc (50 mL). Lavar com água (2 × 30 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 2% de NH₃-H₂O, 50% de CH₃OH/EtOAc para produzir 0,164 g. Dissolver o material em CH₂Cl₂ (5 mL), e tratar com 1,0 M de HCl em EtOH (340 μL). Agitar em RT durante 5 minutos, e concentrar para produzir 0,172 g, (59%) do composto
- 25 título. LC-MS/ES m/z (³⁷Cl) 482,0 [M⁺]. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,82-1,96 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 3,08 - 3,23 (m, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,84-7,89 (m, 3H), 10,69 (bs, 1H).

30 Exemplo 42

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-3a,7a-diidro-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,271 g, 0,71 mmol) em NMP (10 mL), e tratar com K_2CO_3 (0,39 g, 2,83 mmols), e sal de cloridrato de 5-clorometil-1-metil-1H-imidazol (123 mg, 0,74 mmol). Agitar a mistura durante a noite a 80 °C. Diluir a reação com EtOAc (100 mL), lavar com água (3 × 25 mL), secar em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 1% de $NH_3 \cdot H_2O$, 30% de $CH_3OH/EtOAc$ para produzir 0,105 g. Dissolver o material em $CHCl_3$ (5 mL), e CH_3OH (2 mL). Adicionar 1,0 M de HCl em EtOH (213 μL) e agitar. Concentrar e secar em vácuo para produzir 0,104 g (28%) do composto título. LC-MS/ES m/z (37Cl) 479,0 [M^+]. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,79 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,88 (s, 3H), 9,07 (bs, 1H).

15 Preparação 106

(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-pirrolidin-3-il éster de ácido metanossulfônico

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (2,407 g, 5,34 mmols) em CH_2Cl_2 (50 mL), e adicionar MsCl (0,46 mL, 5,87 mmols), e Et_3N (1,0 mL, 7,32 mmols). Agitar a mistura em RT durante uma hora. Diluir a mistura com CH_2Cl_2 (50 mL), e lavar com água (30 mL). Secar a solução com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia, eluindo com 10% de EtOAc/ CH_2Cl_2 para produzir 1,05 g (37%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 531,8 [$M+H$] $^+$.

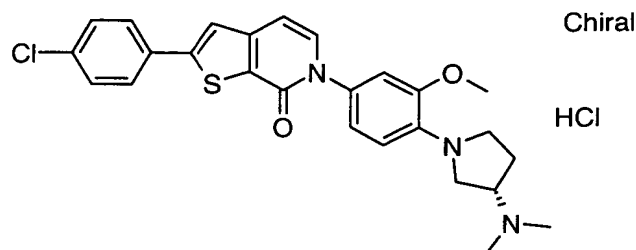
25 Preparação 107

(S)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-pirrolidin-3-il éster de ácido metanossulfônico

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 105 para obter 0,397 g (100%). LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 531,8 [$M+H$] $^+$.

30 Exemplo 43

Cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-6-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona



Legenda da figura:

- Quiral

5

Dissolver (R)-1-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-pirrolidin-3-il éster de ácido metanossulfônico (0,504 g, 0,952 mmol) em 2 M de dimetilamina em THF (10 mL). Agitar a mistura durante a noite a 75 °C em um tubo de pressão selado. Diluir a mistura com EtOAc (50 mL), e lavar com NaHCO₃ saturado (2 x 20 mL), e salmoura (20 mL). Secar a solução com Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru através de cromatografia, eluindo com 2% de NH₃·H₂O/50% de CH₃OH/EtOAc para produzir 0,293 g (64%) de 2-(4-cloro-fenil)-6-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona.

15 Preparar o sal de HCl dissolvendo-se a base livre em diclorometano e MeOH. Tratar a mistura com 1,0 M de HCl em EtOH, adicionar Et₂O, filtrar e lavar com Et₂O. Secar em um forno a vácuo em RT durante 2 dias para produzir 0,249 g (79%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 480,2 [M+H]⁺.

20 Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo os procedimentos essencialmente como descrito no Exemplo 43 utilizando-se o mesilato correspondente e metilamina ou dimetilamina.

Exemplo	Nome químico	LC-MS/ES (m/z)
44	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, lori-drato,	(³⁵ Cl) 466,2 [M+H] ⁺

45	2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 480,2 [M+H] ⁺ .
----	---	---

Preparação 108

(R)-5-Benziloximetil-4-metil-morfolin-3-ona

Adicionar trietilamina (7,0 mL, 50,6 mmols) a uma suspensão em RT de cloridrato de (S)-2-amino-3-benzilóxi-propan-1-ol (5 g, 23,0 mmols) em CH₂Cl₂ (75 mL). Agitar até que todo o sólido dissolva e, em seguida resfriar a 0 °C. Adicionar cloroacetilcloreto (2,0 mL, 25,3 mmols). Agitar 1 hora e adicionar mais TEA (960 µL, 6,9 mmols), e cloroacetilcloreto (549 µL, 6,9 mmols) para consumir toda a amina de partida com agitação contínua durante 2 horas. Verter em um funil separador contendo 1 N de HCl (200 mL), e extrair com CH₂Cl₂ (2 × 250 mL). Lavar os extratos orgânicos combinados com salmoura (200 mL), secar em Na₂SO₄ e concentrar para produzir N-((S)-1-benziloximetil-2-hidróxi-etil)-2-cloro-acetamida cru. Dissolver este intermediário em THF (75 mL), resfriar a 0 °C e tratar com NaH (1,1 g, 27,6 mmols). Agitar 6 horas a 0 °C para formar a morfolinona de NH. Adicionar NaH adicional 1,1 g (27,6 mmols) seguido por MeI (3,6 mL, 57,5 mmols). Agitar a 0 °C durante 30 minutos, e, em seguida verter em um funil separador contendo 0,1 M de HCl (200 mL). Extrair com EtOAc (2 × 250 mL). Lavar os extratos orgânicos combinados com salmoura (200 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir o produto metilado cru. Purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um gradiente de 0-100% de EtOAc/hexanos para produzir 1,3 g (24%, 3 etapas) do composto título. MS/ES m/z 236,1 [M+H]⁺.

Preparação 109

(R)-5-Hidroximetil-4-metil-morfolin-3-ona

Preparar uma suspensão contendo 10% de Pd/C (137 mg) em MeOH (50 mL). Adicionar uma solução de (R)-5-benziloximetil-4-metil-morfolin-3-ona (1,3 g, 5,5 mmols) em MeOH (100 mL). Pressurizar com gás de hidrogênio (3,51 kg/cm²), e agitar durante 2 horas. Filtrar a reação através de Celite® e eluir com MeOH. Concentrar o filtrado para produzir 767 mg

(96%) do composto título. MS/ES m/z 146,1 [M+H]⁺.

Preparação 110

(S)-4-Metil-5-oxo-morfolin-3-ilmetila éster de ácido tolueno-4-sulfônico

- 5 Dissolver (R)-5-hidroximetil-4-metil-morfolin-3-ona (767 mg, 5,29 mmols) em piridina (18 mL). Resfriar a reação a 0°C, adicionar 1,3 g (6,9 mmols) de cloreto de p-toluenossulfonila (1,3 g, 6,9 mmols), e agitar durante 90 minutos. Verter em 1N de HCl (50 mL), e extrair com EtOAc (2 × 100 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secar em
- 10 Na₂SO₄ e concentrar para produzir o produto cru. Purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se um 0-100% de gradiente de EtOAc/hexanos para produzir 684 mg (43%) do composto título. MS/ES m/z 300,0 [M+H]⁺.

Exemplo 46

- 2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-4-metil-5-oxo-morfolin-3-ilmetóxi)-fenil]-
- 15 6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

- Adicionar Cs₂CO₃ (339 mg, 1,04 mmols) a uma suspensão de 2-(4-cloro-fenil)-6-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, (Preparação 47) (200 mg, 0,522 mmol), em 10 mL de CH₃CN (10 mL). Agitar 1 hora e, em seguida adicionar (S)-4-metil-5-oxo-morfolin-3-ilmetil éster de
- 20 ácido tolueno-4-sulfônico (172 mg, 0,57 mmol). Aquecer durante a noite em refluxo. Resfriar em RT, verter em 1 M de NaOH (100 mL), e extrair com CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). Lavar os extratos orgânicos combinados com salmoura (100 mL). Purificar por cromatografia em sílica gel utilizando-se 0-5-20% de
- 25 (2 N de NH₃ em MeOH)/CHCl₃ para produzir 41 mg de produto que é 86% de puro. Recristalizar a partir de CH₂Cl₂/hexanos para produzir 28 mg do produto desejado em boa pureza. MS/ES m/z (³⁵Cl) 511,0 [M+H]⁺.

Preparação 111

1,4-Dibromo-2-metóxi-benzeno

- Adicionar *tert*-butóxido de potássio gota a gota (118,2 ml, 118,2
- 30 mmol, 1 M em hexano) a uma solução de 1,4-dibromo-2-fluorobenzeno (25,0 g, 98,5 mmols) em THF (492 mL), e MeOH (40 mL, 984,7 mmols) em RT. Aquecer a mistura durante a noite a 70 °C. Extinguir a mistura com água (50

mL), diluir com Et₂O (400 mL), lavar uma vez com NH₄Cl saturado (300 mL), e novamente extrair o aquoso com Et₂O (200 mL). Secar a fase orgânica combinada em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru através de cromatografia *flash*, eluindo com 5-10% de acetato de etila/hexano para produzir 22,0 g (84%) do composto título. GC m/z (⁷⁹Br⁸¹Br) 266 [M]⁺.

5 Preparação 112

tert-Butil éster de ácido (±)-3-(metóxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

Adicionar porção a porção 1,1'-carbonildiimidazol (4,14 g, 25,6 mmols) a uma solução de 1-*tert*-butil éster de ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico (5,0 g, 23,2 mmols) em diclorometano (77 mL) em RT. Permitir a mistura agitar durante 15 minutos. Adicionar cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina lentamente (2,7 g, 27,9 mmols). Agitar a mistura reacional em RT durante a noite. Diluir a mistura com diclorometano (200 mL), lavar com água (2 × 300 mL), salmoura (200 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru através de cromatografia *flash*, eluindo com 50-100% de acetato de etila/hexano para produzir 5,36 g (89%) do composto título. LC-MS/ES m/z 203,0 [M-*tert*-Bu +H]⁺.

15 Preparação 113

20 *tert*-Butil éster de ácido 3-(metóxi-metil-carbamoil)-azetidina-1-carboxílico

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 111, utilizando mono-*tert*-butil éster de ácido azetidina-1,3-dicarboxílico. GC-MS/ES m/z 244 [M⁺].

Preparação 114

25 *tert*-Butil éster de ácido (±)-3-(4-bromo-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico

Adicionar n-BuLi gota a gota (9,6 mL, 15,4 mmols, 1,6 M em hexano) a uma solução de 1,4-dibromo-fenila (3,7 g, 15,4 mmols) em dietil éter (140 mL) a -78 °C sob nitrogênio. Permitir a mistura agitar a -78 °C durante uma hora. Adicionar gota a gota uma solução de *tert*-butil éster de ácido 3-(metóxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico (3,97 g, 15,4 mmols) em dietil éter (10 mL). Permitir a mistura reacional agitar durante uma hora a -78 °C. Aquecer a mistura a -10 °C e extinguir com solução de NH₄Cl saturada

(1 mL). Permitir a mistura aquecer em RT, separar a camada orgânica e concentrar. Purificar o material cru através de cromatografia *flash*, eluindo com 15-25% de acetato de etila/hexano para produzir 3,79 g (70%) do composto título. LC-MS/ES m/z (⁷⁹Br) 298 [M - *terc*-Bu+H]⁺.

- 5 Preparar os intermediários na tabela abaixo seguindo os procedimentos essencialmente como descrito na Preparação 114, utilizando os dibrometos correspondentes e *terc*-butil éster de ácido 3-(metóxi-metil-carbamoil)-azetidina-1-carboxílico ou *terc*-butil éster de ácido 3-(metóxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico.

Prep	Nome químico	LC-MS/ES (m/z)
115	<i>terc</i> -Butil éster de ácido 3-(4-bromo-benzoil)-azetidina-1-carboxílico	(81Br) 286 [M - <i>terc</i> -
116	<i>terc</i> -Butil éster de ácido 3-(4-bromo-2-metóxi-benzoil)-azetidina-1-carboxílico	(79Br) 314,0 [M - <i>terc</i> -
117	<i>terc</i> -Butil éster de ácido (±)-3-(4-bromo-2-metóxi-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico	(81Br) 330 [M - <i>terc</i> -

10 Preparação 118

(±)-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-3-il-metanona

- Agitar uma solução de *terc*-butil éster de ácido 3-(4-bromo-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico (3,79 g, 10,7 mmols) em 4 M de HCl em dioxano (21,4 mL) a 0 °C durante uma hora. Concentrar a mistura reacional, diluir a mistura com CH₂Cl₂, lavar com 5 N de NaOH (15 mL), e novamente extrair o aquoso com CH₂Cl₂. Lavar a camada orgânica combinada com salmoura, secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru através de cromatografia *flash*, eluindo com 5-10% em MeOH (2N de NH₃)/CH₂Cl₂ para produzir 2,24 g (82%) do composto título. LC-MS m/z (⁷⁹Br) 254,0 [M+H]⁺.

Preparação 119

Azetidin-3-il-(4-bromo-fenil)-metanona

Preparar o composto título seguindo os procedimentos essenci-

almente como descrito na Preparação 117, utilizando *terc*-butil éster de ácido 3-(4-bromo-benzoil)-azetidina-1-carboxílico. LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparação 120

5 (±)-(4-Bromo-fenil)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanona

Em uma solução de (4-bromo-fenil)-pirrolidin-3-il-metanona (2,24 g, 8,81 mmols) em metanol (44 mL), adicionar ácido acético (1,01 mL, 17,6 mmols), e formaldeído (2,15 g, 26,4 mmol, solução aquosa a 37%). Depois de 15 minutos, adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (5,60 g, 26,4 mmols),
10 e permitir a mistura agitar em RT durante uma hora. Concentrar a mistura reacional. Adicionar água e ajustar a solução em pH = 10 com 2 N de NaOH. Extrair o aquoso com acetato de etila. Secar as camadas orgânicas combinadas em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, eluindo com 5-10% de MeOH (2N de NH_3)/ CH_2Cl_2 para produzir
15 1,61 g (68%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{79}Br) 268,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparação 121

(4-Bromo-fenil)-(1-metil-azetidín-3-il)-metanona

Preparar o composto título essencialmente seguindo o procedimento para a Preparação 119, utilizando azetidín-3-il-(4-bromo-fenil)-
20 metanona. LC-MS/ES m/z (^{79}Br) 254,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparação 122

(±)-3-[(4-Bromo-fenil)-difluoro-metil]-1-metil-pirrolidina

Adicionar gota a gota uma solução de DAST (1,50 g, 9,32 mmols) em CH_2Cl_2 (5 mL) a uma solução de (4-bromo-fenil)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanona (0,5 g, 1,86 mmols) em CH_2Cl_2 (20 mL) a 0 °C.
25 Permitir a mistura aquecer em RT, em seguida aquecer a 40 °C durante 48 horas. Resfriar a mistura em RT e cuidadosamente extinguir com NaHCO_3 saturado (evolução de gás e exotérmica). Extrair a mistura com CH_2Cl_2 . Secar a camada orgânica combinada em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar
30 o material cru por cromatografia *flash* coletando todas as frações quando o produto não mostrar por UV. Eluir com 3-5% de MeOH (2N de NH_3)/ CH_2Cl_2 para produzir 0,081 g (15%) do composto título. LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 292,0

[M+H]⁺.

Preparação 123

(±)-(4-Bromo-fenil)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanol

Adicionar tetraidroborato de sódio (0,36 g, 9,52 mmols) em porções a uma solução de (4-bromo-fenil)-(1-metil-azetidín-3-il)-metanona (0,64 g, 2,38 mmols) em CH₂Cl₂ a 0°C. Agitar a mistura em RT durante a noite e extinguir com água. Ajustar o aquoso em pH = 10, utilizando-se 1 N de NaOH e extrair com acetato de etila (2 × 150 mL). Secar as camadas orgânicas combinadas em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, coletando todas as frações quando o produto não mostrar por UV. Eluir com 10% de MeOH (2 N de NH₃)/CH₂Cl₂ para produzir 0,22 g (34%) do composto título. LC-MS/ES m/z (⁷⁹Br) 270,0 [M+H]⁺.

Preparação 124

(±)-3-[(4-Bromo-fenil)-fluoro-metil]-1-metil-pirrolidina

Resfriar uma solução de (4-bromo-fenil)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanol em CH₂Cl₂ (6,5 mL) a 0 °C. Adicionar uma solução de DAST lentamente (0,1 mL, 0,78 mmol) em CH₂Cl₂. Agitar a mistura em RT durante a noite. Resfriar a mistura a 0°C, em seguida cuidadosamente extinguir com NaHCO₃ saturado (evolução de gás e exotérmica). Extrair a camada aquosa com CH₂Cl₂. Secar as fases orgânicas combinadas com Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, coletando todas as frações quando o produto não mostrar por UV. Eluir com 5-10% de MeOH (2 N de NH₃)/CH₂Cl₂ para produzir 0,049 g (35%) do composto título. LC-MS/ES m/z (⁷⁹Br) 272,0 [M+H]⁺.

Preparação 125

terc-Butil éster de ácido (±)-*trans*-3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico

Suspender 4-bromoguaiacol (1,19 g, 5,72 mmols), e *terc*-butil éster de ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado de acordo com Syn. Comm. V26, Is8, p1499, 1996) (530 mg, 2,86 mmols) em etanol (6 mL), e adicionar carbonato de céσιο (2,33 g, 7,15 mmols), e 18-coroa-6 (5 mg). Aquecer a mistura reacional em temperatura de refluxo du-

rante quatro dias. Filtrar a mistura e evaporar o filtrado. Purificar por cromatografia em sílica gel, eluindo com 0-65% de EtOAc em hexanos para produzir 760 mg (69%) do composto título como um sólido amarelo. ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (td, $J = 12,6, 4,1$, 1H), 3,40 (td, $J = 12,6, 4,1$, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,47 (m, 9H).

Preparação 126

(\pm)-trans-4-(4-Bromo-2-metóxi-fenóxi)-pirrolidin-3-ol

10 Dissolver *terc*-butil éster de ácido 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (603 mg, 1,55 mmol) em diclorometano (10 mL), e resfriar a mistura a 0 °C. Adicionar ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26,45 mmols), e aquecer a mistura em temperatura ambiente durante uma hora. Remover os voláteis por pressão reduzida e, em seguida aplicar aos
15 dois cartuchos de SCX de 10 g. Lavar o material com metanol, em seguida eluir o material com 2N de amônia em metanol para produzir 420 mg (93%) do composto título como um óleo claro. LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 290,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparação 127

(\pm)-trans-4-(4-Bromo-2-metóxi-fenóxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol

20 Dissolver 4-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-pirrolidin-3-ol (409 mg, 1,42 mmol) em dicloroetano (15 mL), e adicionar formaldeído (0,117 mL, 1,56 mmol, solução aquosa a 37%), triacetoxiboroidreto de sódio (451 mg, 2,13 mmols), e ácido acético (0,325 mL, 5,68 mmols). Agitar a mistura durante a noite. Diluir com bicarbonato de sódio saturado e extrair três vezes
25 com diclorometano. Combinar todos os orgânicos e secar em sulfato de sódio, filtrar e evaporar o filtrado. Purificar por cromatografia em sílica gel, eluindo com 0-6% de MeOH em diclorometano com 2 N de amônia para produzir 410 mg (95%) do composto título como um óleo claro. LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 304,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Preparação 128

(\pm)-cis-3-(4-Bromo-2-metóxi-fenóxi)-4-fluoro-1-metil-pirrolidina

Adicionar trifluoreto de dietilaminossulfur (0,173 mL, 1,31 mmol)

a uma solução de 4-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol (0,329 g, 1,09 mmol) em diclorometano (7 mL) a -78 °C. Aquecer a mistura em temperatura ambiente e agitar durante a noite. Evaporar a mistura e purificar o resíduo resultante por cromatografia em sílica gel, eluindo com 0-70% de acetato de etila/hexano para produzir 130 mg (39%) do composto título como um óleo marrom claro. LC-MS/ES m/z (⁸¹Br) 306,0 [M+H]⁺.

5
Preparação 129

1-(4-Bromo-2-metóxi-fenil)-piperazina

Dissolver 1-(2-metóxi-fenil)-piperazina (5,0 g, 26,0 mmols) em diclorometano 450 mL), e resfriar a 0 °C. Adicionar bromo (4,16 g, 26,0 mmols) lentamente gota a gota. Depois de 2 horas lavar a mistura reacional com 1 N de hidróxido de sódio (250 mL). Separar a porção orgânica, secar (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo para proporcionar 7,0 g (99%) do composto título. MS/ES m/z (⁸¹Br) 273,0 [M+H]⁺.

15
Preparação 130

1-(4-bromo-2-metóxi-fenil)-4-metil-piperazina

Dissolver 1-(4-bromo-2-metóxi-fenil)-piperazina (7,0 g, 25,8 mmols), e ácido acético (5,9 mL, 103,2 mmols) em metanol (500 mL), e adicionar formaldeído aquoso (37%, 5,3 mL). Depois de 5 minutos, adicionar cianoboroidreto de sódio (4,05 g, 64,5 mmols), e agitar a mistura durante a noite em temperatura ambiente. Concentrar a mistura reacional em vácuo e dividir entre diclorometano (200 mL), e 1 N de hidróxido de sódio (200 mL). Separar a porção orgânica e extrair a porção aquosa com diclorometano (2 × 100 mL). Secar os orgânicos combinados (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo para proporcionar 7,1 g (96%) do composto título. MS/ES m/z (⁷⁹Br) 285,0 [M+H]⁺.

25
Preparação 131

tert-Butil éster de ácido 3-(4-bromo-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Adicionar *tert*-butóxido de potássio gota a gota em THF (34,6 mL, 34,6 mmols) a uma solução de *p*-bromofluorobenzeno (6,1 g, 34,6 mmols) em THF (144 mL), e *tert*-butil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico (5,0 g, 28,9 mmols) em RT. Aquecer a mistura durante a noite a

70 °C. Resfriar a mistura em RT, extinguir com água, diluir com Et₂O e lavar uma vez com NH₄Cl saturado. Novamente extrair o aquoso com Et₂O, secar os orgânicos combinados em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia *flash*, eluindo com 25% de EtOAc/hexano para produzir 4,4 g (46%) do composto título. LC-MS/ES m/z (⁸¹Br) 274 [M-*terc*-Bu+H]⁺.

5
Preparação 132

N-(4-Bromo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

Adicionar carbonato de potássio (2,1 g, 15,5 mmols), e pirrolidina (9,65 mL, 116 mmols) a uma solução de N-(4-bromofenil)-2-cloroacetamida (2,0 g, 7,7 mmols) em acetonitrilo (78 mL) em RT. Aquecer a mistura a 80 °C durante 4 horas. Resfriar a mistura em RT, diluir com CH₂Cl₂ e lavar com salmoura e água. Secar a camada orgânica em Na₂SO₄, filtrar e concentrar para produzir 2,17 g (99%) do composto título. LC-ES/MS m/z (⁷⁹Br) 283,0 [M+H]⁺.

15
Preparação 133

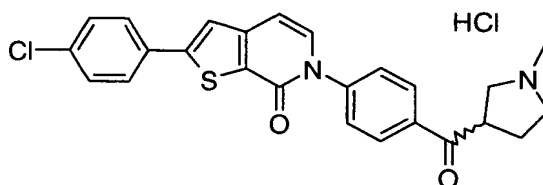
6-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Adicionar piridina (0,62 mL, 7,64 mmols), e trietilamina (0,53 mL, 3,82 mmols) a uma mistura de 2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,5 g, 1,91 mmol), ácido 4-bromobenzenoborônico (1,15 g, 5,73 mmols), acetato cúprico (1,05 g, 5,73 mmols), e peneiras moleculares de 4A (0,4g) em diclorometano (38 mL). Agitar a mistura em RT durante 2 dias. Diluir a mistura com CH₂Cl₂, lavar duas vezes com uma solução de 5% de NH₄OH / H₂O e H₂O. Secar os orgânicos em Na₂SO₄, filtrar, lavar com Et₂O e concentrar. Purificar o material cru por cromatografia eluindo *flash* com 10-15% de EtOAc/CH₂Cl₂ para produzir 0,2 g (25%) do composto título. LC-ES/MS m/z (⁸¹Br, ³⁵Cl) 417,8 [M+H]⁺.

25
Exemplo 47

2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

30



Combinar 2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,15 g, 0,57 mmol), (4-bromo-fenil)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanona (0,16 g, 0,60 mmol), Cs_2CO_3 (0,37 g, 1,15 mmol), 1,4-dioxano (6 mL), e CuI (0,044 g, 0,23 mmol). Purgar a mistura com nitrogênio durante 10 minutos. Adicionar sim-
 5 dimetiletileno diamina (0,040 g, 0,46 mmols). Aquecer a mistura durante a noite a 100 °C. Resfriar a mistura em RT, diluir com CH_2Cl_2 (200 mL), e lavar com uma solução de 5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2 x 30 mL). Secar a camada orgânica em Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Filtrar o cru com H_2O (200 mL), e Et_2O (100 mL). Preparar o sal de HCl dissolvendo o sólido em CH_2Cl_2 e adicionando-se 1 eq de 1M de HCl/éter. Permitir a solução agitar durante 15 minutos, e concentrar para produzir 0,21 g (77%) do composto título. LC-MS/ES
 10 m/z (^{35}Cl) 449,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparar os exemplos e intermediários na tabela abaixo, seguindo o mesmo procedimento essencialmente como descrito no Exemplo 47
 15 acoplando-se o 5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-7-ona ou 6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona apropriado com o brometo de arila correspondente. Preparar o sal de HCl correspondente onde indicado.

Ex ou Prep	Nome químico	LC-MS/ES (m/z)
48	2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-azetidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(^{35}Cl) 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
49	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(^{35}Cl) 451,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50	2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-azetidina-3-carbonil)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(^{35}Cl) 437,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

51	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-{4-[difluoro-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil]-fenil}-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 471,0 [M+H] ⁺
52	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-{4-[hidróxi-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil]-fenil}-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 451,2 [M+H] ⁺
53	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-{4-[hidróxi-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil]-fenil}-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 453,0 [M+H] ⁺
54	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-{4-[fluoro-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil]-fenil}-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 453,2 [M+H] ⁺
55 *	(±)-trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 483,0 [M+H] ⁺
56	(±)-cis-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-fluoro-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 485,0 [M+H] ⁺
57	Cloridrato de 2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	(35Cl) 468,0 [M+H] ⁺
58	N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida, cloridrato	(35Cl) 464,0 [M+H] ⁺
Prep 134	terc-Butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoil}-azetidina-1-carboxílico	(35Cl) 495,0 [M - terc Bu +H] ⁺
Prep 135	terc-Butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoil}-azetidina-1-carboxílico	479,0 [M - terc Bu +H] ⁺
Prep 136	terc-Butil éster de ácido (±)-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoil}-pirrolidina-1-carboxílico	(35Cl) 509,0 [M - terc-Bu+H] ⁺
Prep 137	terc-Butil éster de ácido (±)-trans-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico	(35Cl) 513,0 [M - terc-Bu+H] ⁺

Prep 138	terc-Butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	437,0 [M- terc Bu +H] ⁺
-------------	---	---------------------------------------

* Preparar o sal de cloridrato adicionando-se 1 equivalente de cloreto de amônio em metanol e diclorometano.

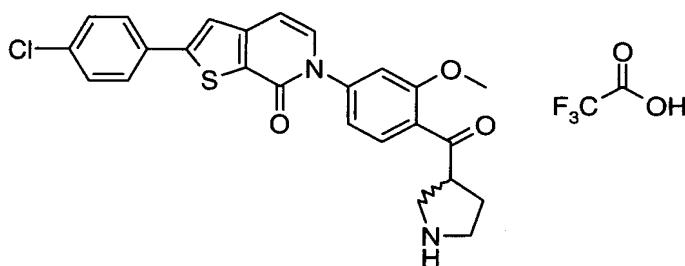
Preparação 139

5 *terc*-Butil éster de ácido (\pm)-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenilcarbamoil}-pirrolidina-1-carboxílico

Combinar *terc*-butil éster de ácido 3-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico (0,21 g, 0,96 mmols), 6-(4-bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona (0,2 g, 0,48 mmol), Cs₂CO₃ (0,31 g, 0,96 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), e CuI (0,037 g, 0,19 mmol). Purgar a mistura com nitrogênio durante 10 minutos, e, em seguida adicionar sim-dimetiletlenodiamina (0,034 g, 0,38 mmol). Aquecer a mistura durante a noite a 100 °C. Resfriar a mistura em RT, diluir com CH₂Cl₂ e lavar duas vezes com uma solução de 5% de NH₄OH/H₂O. Secar a camada orgânica em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Filtrar o cru com Et₂O e água para produzir 0,117 g (43%) do composto título. LC-ES/MS m/z (³⁵Cl) 494,0 [M - *terc* Bu +H]⁺.

Preparação 140

(\pm)-2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, ácido trifluoro-acético,



20 Adicionar ácido trifluoroacético (8,58 mL, 113,5 mmols) a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-benzoil}-pirrolidina-1-carboxílico (0,97 g, 1,72 mmol) em CH₂Cl₂ (17 mL). Agitar a mistura em RT durante 2 horas, concentrar para produzir 1,37 g do cru. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 465 [M+H]⁺.

Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo o procedi-

mento essencialmente como descrito na Preparação 140, utilizando a aminas protegidas correspondentes.

Prep	Nome químico	LC-MS (m/z)
141	6-[4-(Azetidina-3-carbonil)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, ácido trifluoroacético,	(³⁵ Cl) 451,0 [M+H] ⁺
142	6-[4-(Azetidina-3-carbonil)-3-metóxi-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, ácido trifluoroacético,	435,0 [M+H] ⁺
143 *	6-[4-(Azetidina-3-ilóxi)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona	393,0 [M+H] ⁺

* Diluir o resíduo cru com CH₂Cl₂, em seguida lavar com NaOH e água. Secar a solução e evaporar.

5 Preparação 144

{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil}-amida de ácido (±)-pirrolidina-3-carboxílico

Adicionar trifluoroacético (1,06 mL, 14,1 mmols) a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenilcarbamoil}-pirrolidina-1-carboxílico (0,12 g, 0,21 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL). Agitar a mistura em RT durante 2 horas e concentrar em vácuo. Dissolver o resíduo cru em CH₂Cl₂, filtrar através de uma coluna SCX com CH₂Cl₂ e MeOH, em seguida eluir o produto com 2 N de NH₃ em MeOH. Concentrar a solução, em seguida filtrar o sólido com Et₂O para produzir 0,84 g (88%) do composto título. LC-ES/MS m/z (³⁵Cl) 450,0 [M+H]⁺.

Exemplo 59

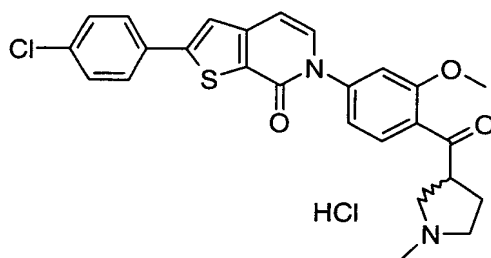
(±)-*trans*-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

Dissolver *tert*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenóxi}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (0,97 g, 1,70 mmol) em diclorometano (15 mL), e resfriar a mistura a 0 °C. Adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar durante uma hora a 0 °C e uma hora em temperatura ambiente. Evaporar a mistura e aplicar o resíduo resul-

tante a cartuchos de SCX de 3 x 10 g. Lavar o material com metanol, em seguida eluir com 2 N de amônia em metanol para produzir um sólido amarelo (0,54 g, 67%). Dissolver o resíduo (27 mg, 0,057 mmol) em metanol (2 mL), e adicionar cloreto de amônio (3,05 mg, 0,057 mmol). Sonicar a mistura durante 5 minutos, em seguida evaporar para produzir 0,029 g (100%) de um produto amarelo. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 469 [M+H]⁺.

Exemplo 60

(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,



Adicionar ácido acético (1,50 g, 2,48 mmols), e formaldeído (0,20 g, 2,48 mmol, solução aquosa a 37%) a uma solução de 2-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, ácido trifluoro-acético (0,36 g, 0,62 mmol) em metanol (31 mL). Agitar a mistura em RT durante 15 minutos, em seguida adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (0,55 g, 2,48 mmols), e continuar agitando a mistura em RT durante 2 horas. Diluir a mistura com CH₂Cl₂ (200 mL), lavar com NaHCO₃ saturado e novamente extrair o aquoso com CH₂Cl₂ (100 mL). Lavar as fases orgânicas combinadas com água (100 mL), secar em Na₂SO₄, filtrar e concentrar. Purificar o material cru filtrando com Et₂O (100 mL), e água (50 mL). Para preparar o sal de HCl, dissolver o sólido em CH₂Cl₂ e adicionar 1 eq de 1M de HCl/éter. Permitir a solução agitar durante 15 minutos, e concentrar para produzir 0,16 g (50%) do composto título. LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 479,0 [M+H]⁺.

Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo o procedimento essencialmente como descrito no Exemplo 60, com a exceção que as peneiras moleculares de 4A foram adicionadas à mistura. Usar a amina apropriada com formaldeído ou ciclobutanona.

Ex	Nome químico	LC-MS/ES (m/z)
61	2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 465,0 [M+H] ⁺
62	2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-ciclobutil-azetidina-3-carbonil)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 505,0 [M+H] ⁺
63	2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidina-3-carbonil)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	449,0 [M+H] ⁺
64	(±)-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-ciclobutil-pirrolidina-3-carbonil)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	(35Cl) 519,0 [M+H] ⁺
65	2-(4-Fluoro-fenil)-6-[4-(1-metil-azetidina-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,	407,0 [M+H] ⁺
66	{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil}-amida de ácido (±)-1-metil-pirrolidina-3-carboxílico, cloridrato,	(35Cl) 464,0 [M+H] ⁺

Exemplo 67

trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato, Isômero 1,

5 e

Exemplo 68

trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato, Isômero 2,

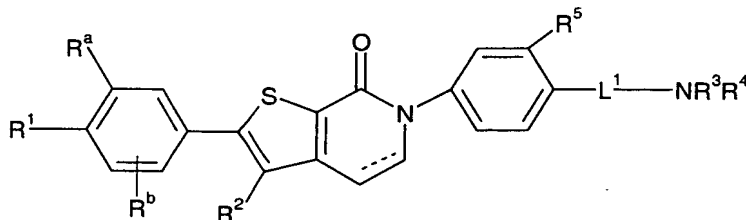
10 Purificar os enantiômeros de (±)-2-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona utilizando uma coluna Chiralcel® OJ-H 4,6 × 150 mm eluindo com 100% de metanol com 0,2% de dimetiletilamina para produzir dois *trans* isômeros. Isômero 1: TR = 9,3 minutos; Isômero 2: TR = 14,0 minutos.

15 Dissolver cada isômero em metanol (3 mL), e adicionar cloreto de amônio, em seguida evaporar a mistura para produzir o composto título

como sólidos brancos. Isômero 1: LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Isômero 2: LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:



em que:

5 "-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação dupla;

R¹ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₄ alquila, halo, hidróxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, -O-C₃-C₄ cicloalquila, -SO₂C₁-C₄ alquila e -NR⁹R⁹;

10 R^a e R^b são independentemente hidrogênio, flúor, cloro ou metóxi;

R² é hidrogênio ou C₁-C₂ alquila;

L¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, -OCH₂CH₂-,

15 -OCH₂CH₂CH₂-, -CF₂CH₂CH₂-, CHFCH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-,
-NHC(O)CH₂-, OCH₂CH=CH₂, -NHC(O)CH₂CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-,
C(O)NHCH₂CH₂-,

-NH(CO)CH₂CH₂CH₂- e -C(O)NHCH₂CH₂CH₂;

20 R³ e R⁴ combinam-se juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R³ e R⁴ combina-se com L¹ em uma posição α, β, γ ou δ ao nitrogênio de NR³R⁴ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L¹; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R³ e R⁴ ou L¹ e qualquer um dentre R³ e R⁴ é opcionalmente
25 substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de oxo, hidróxi, -OR⁶, halo, C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ cicloalquila e NR⁶R⁶;

R⁵ é hidrogênio, cloro, flúor, ciano, metila, trifluorometóxi ou me-

tóxi;

R^6 e R^6 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1 - C_4 alquila;

R^9 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo
5 que consiste em hidrogênio e C_1 - C_3 alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou enantiômero, diastereômero ou mistura de diastereômeros destes.

2. Composto, de acordo com a Reivindicação 1 em que:

"-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação du-
10 pla;

R^1 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, halo, C_1 - C_3 alcóxi, $-OC_3$ - C_4 cicloalquila e C_1 - C_3 haloalquila;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio ou cloro;

15 R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-OCH_2CH_2-$,

$-CF_2CH_2CH_2-$, $-CHFCH_2CH_2-$, $CH(OH)CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH=CH_2-$,

20 $-NHC(O)CH_2-$, $-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)NHCH_2CH_2-$ e

$-C(O)NHCH_2CH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4
25 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combina-se com L^1 em uma posição α , β , γ ou δ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a
30 partir do grupo que consiste em azetidinila, morfolino, pirrolidinila, imidazolinila, piperazinila e piperidinila e cada qual é opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir do grupo que

consiste em oxo, halo, hidróxi, $-OR^6$, $-C_1-C_4$ alquila, $-C(O)C_1-C_4$ alquila e $-NR^6R^6$;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em $-OMe$, cloro, flúor e ciano;

5 R^6 e R^6 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e $-C_1-C_4$ alquila; e

R^9 e R^9 são independentemente hidrogênio ou metila.

3. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é metila, cloro, metóxi, flúor, trifluorometila ou ciclopropóxi;

10 R^a e R^b são independentemente hidrogênio, cloro, flúor ou metóxi;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é uma ligação;

15 R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidinila e cada qual é opcionalmente independentemente substituída com um ou dois grupos selecionados a partir de hidróxi, metila, flúor, $-N$ -metilamina, N,N -dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

R^5 é hidrogênio, $-OCH_3$, ciano, flúor ou cloro.

4. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é metila, cloro, metóxi, flúor, trifluorometila ou ciclopropóxi;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio, flúor ou metóxi;

25 R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-OCH_2CH_2-$,

$-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$

e

30 $-C(O)NHCH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4

a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combina-se com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela

5 combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazina, imidazolila e azetidina e cada qual é opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

10 R^5 é hidrogênio, $-OCH_3$, ciano, flúor ou cloro.

5. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que

R^1 é cloro, metóxi ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

15 L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em $-CF_2CH_2CH_2-$, $-CHFCH_2CH_2-$ e

$-CH(OH)CH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4

20 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combina-se com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a

25 partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila e piperazinila em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é opcionalmente independentemente substituído com um ou dois grupos selecionados de metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina e ciclobutila;

30 R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metóxi, cloro e fluoro.

6. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é cloro, trifluorometila ou metóxi;

R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, flúor e cloro;

R^2 é hidrogênio;

5 L^1 é uma ligação $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidinila em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados a partir de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, oxo, ciclopropila e ciclobutila;

R^5 é hidrogênio, $-OCH_3$, ciano, flúor ou cloro.

7. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

15 R^1 é cloro, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R^1 e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em $-NHC(O)CH_2-$, $-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-NHC(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $C(O)NHCH_2CH_2$ e $C(O)NHCH_2CH_2CH_2-$;

R^3 e R^4 combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R^3 e R^4 combina-se com L^1 em uma posição α , β ou γ ao nitrogênio de NR^3R^4 para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L^1 ; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R^3 e R^4 ou L^1 e qualquer um dentre R^3 e R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, imidazolila e azetidinila e é opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados de hidróxi, metila, flúor, -N-metilamina, N,N-dimetilamina, ciclobutila e oxo;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metóxi, ciano e cloro.

8. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

5 R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é uma ligação;

10 R^3 e R^4 combinam-se para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, diazepanila e morfolino e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, ciclobutila e fluoro; e

R^5 é hidrogênio, metila, metóxi, ciano ou cloro.

15 9. Composto, de acordo com a Reivindicação 1 em que:

R^1 é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R^a e R^b são ambos hidrogênio;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é -OCH₂CH₂- ou -OCH₂CH₂CH₂-;

20 R^3 e R^4 combinam-se para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, diazepanila e morfolino e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros é opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, ciclobutila e fluoro; e

R^5 é hidrogênio, metila, metóxi ou ciano.

10. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, em que:

R^1 é cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

30 R^a e R^b são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, flúor e cloro;

R^2 é hidrogênio;

L^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em -NHC(O)CH₂-

, -NHC(O)CH₂CH₂-,

-C(O)NHCH₂CH₂-, NHC(O)CH₂CH₂CH₂ e -C(O)NHCH₂CH₂CH₂-;

R³ e R⁴ combinam-se juntos e com o átomo de nitrogênio ao qual elas são ligados formam um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros opcionalmente substituído; ou um dentre R³ e R⁴ combinam-se com L¹ em uma posição α, β ou γ ao nitrogênio de NR³R⁴ para formar um anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros com L¹; em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R³ e R⁴ ou L¹ e qualquer um dentre R³ e R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila e morfolino e e em que cada anel heterocíclico contendo nitrogênio de 4 a 7 membros formado pela combinação de R³ e R⁴ ou L¹ e qualquer um de R³ e R⁴ é opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -NHCH₃,

15 -N(CH₃)₂, -CH₃, ciclobutila e flúor; e

R⁵ é hidrogênio, cloro, flúor ou metóxi.

11. Composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

20 2-(4-Metóxi-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

6-[3-Metóxi-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-fenil]-2-(4-metóxi-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

2-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona,

25 6-[3-Metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5,6-diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida, cloridrato,

N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida, cloridrato,

30 2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-

- tieno[2,3-c] piridina-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-
- 5 tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-pirrolidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(piperidin-4-ilóxi)-fenil]-6H-
- 10 tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((R)-1-metil-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-1-metil-piperidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5,6-
- 15 diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-fluoro-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
- 20 2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-
- 25 fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-metóxi-
- 30 fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-((S)-4-metil-5-oxo-morfolin-3-ilmetóxi)-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona,
2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-6H-

tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(1-metil-azetidina-3-carbonil)-fenil]-6H-

tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

(±)-trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidina-3-ilóxi)-

5 3-metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

2-(4-Cloro-fenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-5,6-

diidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

(±)-trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-pirrolidina-3-ilóxi)-3-

metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato,

10 (±)-1-metil-pirrolidina-3-carboxílico ácido {4-[2-(4-cloro-fenil)-7-
oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-fenil}-amida, cloridrato,

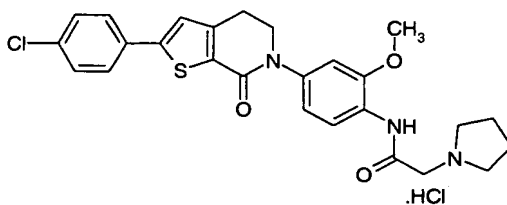
trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidina-3-ilóxi)-3-

metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato, Isômero 1 e

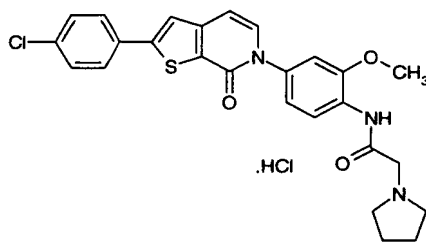
trans-2-(4-Cloro-fenil)-6-[4-(4-hidróxi-1-metil-pirrolidina-3-ilóxi)-3-

15 metóxi-fenil]-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona, cloridrato, Isômero 2.

12. Composto N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-4,7-diidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-2-metóxi-fenil}-2-pirrolidina-1-il-acetamida, sal de cloridrato.



13. Composto N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-
20 6-il]-2-metóxi-fenil}-2-pirrolidina-1-il-acetamida, sal de cloridrato.



14. Método de tratar obesidade compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-13 a um paciente em necessidade deste.

15. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-13 e um portador farmacêuticamente aceitável e/ou diluente.

5 16. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-13 como um supressor de apetite.

17. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-13 para o tratamento de obesidade.

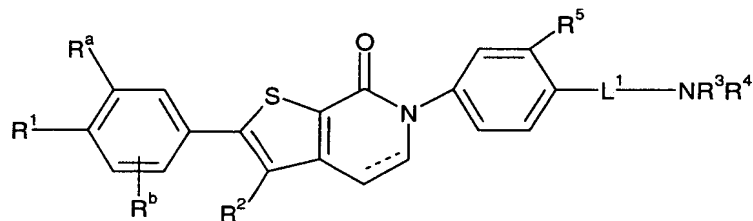
18. Uso de um composto, de acordo com as Reivindicações 1-13 para terapia.

10 19. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-13 na fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade.

RESUMO

Patente de Invenção: "ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH".

A presente invenção se refere a um composto de antagonista de hormônio concentrador de melanina de fórmula:



- 5 em que R¹, R^a, R^b, R², L¹, R³, R⁴ e R⁵ são como definidos ou um sal farmacologicamente aceitável, enantiômero, diastereômero ou mistura de diastereômeros destes úteis no tratamento, obesidade e doenças relacionadas.