

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

(22) Data de pedido: 2007.01.30	(73) Titular(es): UCB PHARMA, S.A.	
(30) Prioridade(s): 2006.01.31 GB 0601962	60, ALLÉE DE LA RECHERCHE 1070	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.22	BRUSSELS	BE
(45) Data e BPI da concessão: 2014.03.12 117/2014	(72) Inventor(es): MARTIN CLIVE HUTCHINGS SARAH CATHERINE ARCHIBALD DANIEL CHRISTOPHER BROOKINGS JEREMY MARTIN DAVIS JAMES ANDREW JOHNSON	GB GB GB GB GB
	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE TIENO-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE MEK**

(57) Resumo:

UMA SÉRIE DE DERIVADOS DE TIENO[2,3-B]PIRIDINA QUE ESTÃO SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 2 POR UMA FRAÇÃO ANILINO SUBSTITUÍDA, SENDO INIBIDORES SELETIVOS DE ENZIMAS MEK (MAPKK) HUMANAS, TEM CONFORMEMENTE BENEFÍCIO EM MEDICINA, POR EXEMPLO NO TRATAMENTO DE CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS, AUTOIMUNES, CARDIOVASCULARES, PROLIFERATIVAS (INCLUINDO ONCOLÓGICAS) E NOCICEPTIVAS.

RESUMO

"DERIVADOS DE TIENO-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE MEK"

Uma série de derivados de tieno[2,3-*b*]piridina que estão substituídos na posição 2 por uma fração anilino substituída, sendo inibidores seletivos de enzimas MEK (MAPKK) humanas, tem conformemente benefício em medicina, por exemplo no tratamento de condições inflamatórias, autoimunes, cardiovasculares, proliferativas (incluindo oncológicas) e nociceptivas.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE TIENO-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE MEK"

Descrição

A presente invenção relaciona-se com uma classe de derivados de tieno-piridina e com o seu uso em terapia. Mais particularmente, a invenção diz respeito a derivados de tieno[2,3-*b*]piridina que estão substituídos na posição 2 por uma fração anilino substituída. Estes compostos são inibidores seletivos de enzimas MEK (MAPKK), e têm conformemente benefício como agentes farmacêuticos, especialmente no tratamento de condições inflamatórias, autoimunes, cardiovasculares, proliferativas (incluindo oncológicas) e nociceptivas adversas.

As enzimas MEK estão implicadas numa variedade de funções fisiológicas e patológicas que se acredita que são operacionais numa gama de doenças humanas. Estas funções são sumariadas nos parágrafos [0004] e [0005] de US 2005/0049276 A1.

Os compostos de uso na presente invenção, sendo inibidores de MEK potentes e seletivos, são portanto benéficos no tratamento e/ou prevenção de várias doenças humanas. Estas incluem distúrbios autoimunes e inflamatórios tais como artrite reumatoide, osteoartrite, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, psoríase e rejeição de transplante; distúrbios cardiovasculares incluindo trombose, hipertrofia cardíaca, e contratilidade do coração (p.ex. durante insuficiência cardíaca); distúrbios proliferativos tais como restenose, e condições oncológicas incluindo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, e cancros humanos do fígado, osso, pele, cérebro, pâncreas,

pulmão, mama, estômago, cólon, reto, próstata, ovários e colo do útero; e dor e distúrbios nociceptivos, incluindo dor crónica e dor neuropática.

Adicionalmente, os compostos de uso na presente invenção podem ser benéficos como padrões farmacológicos para uso no desenvolvimento de novos testes biológicos e na procura de novos agentes farmacológicos. Assim sendo, os compostos de uso nesta invenção podem ser úteis como rádioligandos em ensaios para deteção de compostos capazes de se ligarem a enzimas MEK humanas.

Inibidores de MEK baseados num sistema de anel aromático bicíclico fundido anexado a uma fração anilino substituída são conhecidos da técnica. Exemplos de publicações relevantes incluem WO 2005/051906, WO 2005/023251, US-A-2005/0049276, WO 2005/009975, WO 03/077914 e WO 03/077855.

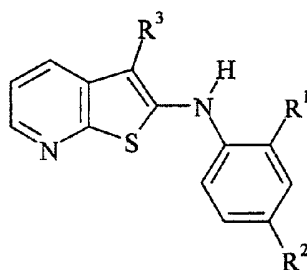
WO 2005/023818 descreve uma classe abrangente de compostos baseados num sistema de anel aromático bicíclico fundido, que engloba geralmente derivados de tieno-piridina anexados a uma fração anilino substituída mas não divulga especificamente em nenhum lugar qualquer composto preciso deste tipo. Nenhuma atividade farmacológica discreta, em termos de um mecanismo farmacológico identificável, é atribuída aos compostos descritos aí, mas afirma-se não obstante que são úteis *inter alia* no tratamento de doenças proliferativas de células tais como cancro. US-A-2003/0220365 é também de relevância num contexto relacionado.

Em nenhum lugar na técnica prévia existe a divulgação precisa de uma classe de derivados de tieno[2,3-*b*]piridina

anexados na posição 2 a uma fração anilino substituída. Descobriu-se agora que tais compostos são particularmente valiosos como inibidores seletivos de enzimas MEK.

Os compostos da presente invenção são inibidores de MEK potentes e seletivos tendo uma afinidade de ligação (IC_{50}) para a enzima MEK1 e/ou MEK2 humana de 50 μM ou menos, geralmente de 20 μM ou menos, usualmente de 5 μM ou menos, tipicamente de 1 μM ou menos, adequadamente de 500 nM ou menos, idealmente de 100 nM ou menos, e preferencialmente de 20 nM ou menos (a pessoa perita apreciará que um valor de IC_{50} *menor* denota um composto *mais ativo*). Os compostos da invenção podem possuir uma afinidade seletiva de pelo menos 10 vezes, tipicamente uma afinidade seletiva de pelo menos 20 vezes, adequadamente uma afinidade seletiva de pelo menos 50 vezes, e idealmente uma afinidade seletiva de pelo menos 100 vezes, para a enzima MEK1 e/ou MEK2 humana em relação a outras cinases humanas.

A presente invenção proporciona um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido:



(I)

em que

R^1 representa hidrogénio, halogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa halogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^3 representa $-\text{CONR}^b\text{R}^c$; e

R^b e R^c , quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogénio ao qual eles estão ambos anexados, representam azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo ou homopiperazin-1-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí, hidroxialquilo (C_{1-6}), amino-alquilo (C_{1-6}), (amino) (hidroxí)alquilo (C_{1-6}), halogénio, oxo, alquilo C_{2-6} carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, dialquilo (C_{1-6}) hidrazinilcarbonilo, amino, alquilo C_{1-6} amino, dialquilo (C_{1-6}) -amino, alquilo C_{2-6} carbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, dialquilo (C_{1-6}) aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilo C_{1-6} sulfonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilalquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), carboxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{2-6} carbonilalquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{2-6} carbonilamino e alcoxi C_{2-6} carbonilamino-alquilo (C_{1-6}).

A presente invenção proporciona também um composto da fórmula (I) como ilustrada acima, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, em que

R^1 e R^2 são como definidos acima;

R^3 representa $-\text{CONR}^b\text{R}^c$; e

R^b e R^c , quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogénio ao qual eles estão ambos anexados, representam azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo,

homopiperidin-1-ilo ou homomorfolin-4-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definidos acima.

Para uso em medicina, os sais dos compostos da fórmula (I) serão sais farmacologicamente aceitáveis. Outros sais podem, no entanto, ser úteis na preparação dos compostos da invenção ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição ácida que podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto da invenção com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido fosfórico. Além do mais, onde os compostos da invenção transportam uma fração ácida, p.ex. carboxi, os seus sais farmacologicamente aceitáveis adequados podem incluir sais de metal alcalino, p.ex. sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalinoterroso, p.ex. sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, p.ex. sais de amônio quaternário.

A presente invenção inclui dentro do seu âmbito solvatos dos compostos da fórmula (I) acima. Tais solvatos podem ser formados com solventes orgânicos comuns, p.ex. solventes de hidrocarbono tais como benzeno ou tolueno; solventes clorados tais como clorofórmio ou diclorometano; solventes alcoólicos tais como metanol, etanol ou isopropanol; solventes de éter tais como éter de dietilo ou tetraidrofurano; ou solventes de éster tais como acetato de etilo. Alternativamente, os solvatos dos compostos da

fórmula (I) podem ser formados com água, em cujo caso eles serão hidratos.

Grupos alquilo adequados que podem estar presentes nos compostos da invenção incluem grupos alquilo C₁₋₆ de cadeia linear ou ramificada, por exemplo grupos alquilo C₁₋₄. Exemplos típicos incluem grupos metilo e etilo, e grupos propilo, butilo e pentilo de cadeia linear ou ramificada. Grupos alquilo particulares incluem metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *sec*-butilo, *isobutilo*, *tert*-butilo e 2,2-dimetilpropilo. Expressões derivadas tais como "alcoxi C₁₋₆", "alquilo C₁₋₆tio", "alquilo C₁₋₆sulfonilo" e "alquilo C₁₋₆amino" são para serem interpretadas conformemente.

Grupos C₃₋₇ específicos são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e cicloheptilo.

Grupos arilo adequados incluem fenilo e naftilo, preferencialmente fenilo.

Grupos arilalquilo(C₁₋₆) adequados incluem benzilo, feniletilo, fenilpropilo e naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adequados, que podem compreender seus análogos fundidos em benzo, incluem azetidinilo, tetraidrofuranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, indolinilo, imidazolidinilo, tetraidropiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetraidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinilo, piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adequados incluem grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo,

pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo e pirazinilo.

O termo "halogénio" como usado aqui destina-se a incluir átomos de flúor, cloro, bromo e iodo.

Onde os compostos da fórmula (I) têm um ou mais centros assimétricos, eles podem conformemente existir como enantiómeros. Onde os compostos da invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, eles podem adicionalmente existir como diastereómeros. A invenção é para ser entendida como abrangendo todos tais enantiómeros e diastereómeros, e suas misturas em qualquer proporção, incluindo racematos. A fórmula (I) e as fórmulas ilustradas doravante destinam-se a representar todos os estereoisómeros individuais e todas as suas possíveis misturas, a não ser que afirmado ou mostrado de outro modo. Adicionalmente, os compostos da fórmula (I) podem existir como tautómeros, por exemplo tautómeros de ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)-enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$). A fórmula (I) e as fórmulas ilustradas doravante destinam-se a representar todos os tautómeros individuais e todas as suas possíveis misturas, a não ser que afirmado ou mostrado de outro modo.

Numa forma de realização, R^1 representa hidrogénio. Noutra forma de realização, R^1 representa halogénio, particularmente flúor ou cloro, especialmente flúor. Numa forma de realização adicional, R^1 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

Tipicamente, R^1 é flúor.

Numa forma de realização, R^2 representa halogénio, especialmente bromo ou iodo. Noutra forma de realização, R^2 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

Numa forma de realização específica, R^2 é bromo. Noutra forma de realização específica, R^2 é iodo.

Adequadamente, a fração cíclica $-NR^bR^c$ pode estar não substituída, ou substituída por um ou mais substituintes, tipicamente por um ou dois substituintes. Numa forma de realização, a fração cíclica $-NR^bR^c$ está não substituída. Noutra forma de realização, a fração cíclica $-NR^bR^c$ está monossustituída. Numa forma de realização adicional, a fração cíclica $-NR^bR^c$ está dissustituída.

Exemplos de substituintes típicos na fração cíclica $-NR^bR^c$ incluem alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo(C_{1-6}), amino-alquilo(C_{1-6}), (amino)(hidroxil)alquilo(C_{1-6}), halogénio, oxo, alquilo C_{2-6} carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, dialquilo(C_{1-6})hidrazinilcarbonilo, amino, alquilo C_{1-6} amino, dialquilo(C_{1-6})-amino, alquilo C_{2-6} carbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, dialquilo(C_{1-6})aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilo C_{1-6} sulfonilo e alquilo C_{1-6} aminocarbonilalquilo(C_{1-6}). Exemplos adicionais incluem alcoxi C_{1-6} alquilo(C_{1-6}), carboxialquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6} carbonilalquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{2-6} carbonilamino e alcoxi C_{2-6} carbonilamino-alquilo(C_{1-6}).

Exemplos de substituintes particulares na fração cíclica -NR^bR^c incluem metilo, metoxi, hidroxí, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, aminometilo, 2-amino-3-hidroxipropilo, flúor, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, dimetilhidrazinilcarbonilo, amino, metilamino, 1,3-dimetil-butilamino, dimetilamino, acetilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, aminossulfonilo, metilsulfonilo e metilaminocarbonilmetilo. Exemplos adicionais incluem metoximetilo, carboximetilo, etoxicarbonilmetilo, *tert*-butoxicarbonilamino e *tert*-butoxicarbonilaminometilo.

Exemplos de substituintes favorecidos na fração cíclica -NR^bR^c incluem alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo(C₁₋₆), hidroxí, hidroxialquilo(C₁₋₆), amino, aminoalquilo(C₁₋₆), carboximetilo, alcoxi C₂₋₆carbonilo, alcoxi C₂₋₆carbonilalquilo(C₁₋₆), dialquilo(C₁₋₆)amino, alcoxiC₂₋₆carbonilamino e alcoxi C₂₋₆carbonilaminoalquilo(C₁₋₆).

Exemplos de substituintes específicos na fração cíclica -NR^bR^c incluem metilo, metoximetilo, hidroxí, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, amino, aminometilo, carboximetilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, dimetilamino, *tert*-butoxicarbonilamino e *tert*-butoxicarbonilaminometilo.

A fração -NR^bR^c pode adequadamente representar azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo ou homomorfolin-4-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definidos acima. A fração -NR^bR^c pode também representar homopiperazin-1-ilo, cujo grupo pode estar opcionalmente

substituído por um ou mais substituintes como definidos acima.

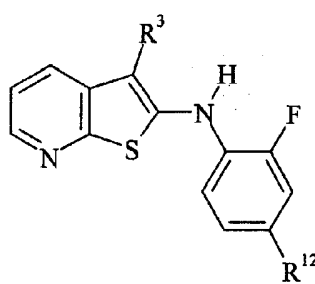
Valores particulares para a fração cíclica $-NR^bR^c$ incluem azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo e homopiperazin-1-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definidos acima.

Valores específicos da fração cíclica $-NR^bR^c$ incluem 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-aminoacetidin-1-ilo, 3-(aminometil)acetidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)acetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-(metoxi-metil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(hidroxi-metil)morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo e homopiperazin-1-ilo.

Adequadamente, a fração cíclica $-NR^bR^c$ pode estar substituída por alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. Valores particulares de $-NR^bR^c$ incluem pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo e 4-metilpiperazin-1-ilo.

R^3 representa $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, na qual R^b e R^c são como definidos acima.

Um subgrupo particular de compostos de acordo com a invenção é representado pelos compostos da fórmula (II), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e *N*-óxidos:



(II)

em que

R^{12} representa halogénio; e

R^3 é como definido acima.

Numa forma de realização específica, R^{12} é bromo. Noutra forma de realização específica, R^{12} é iodo.

Os compostos novos específicos de acordo com a presente invenção incluem cada um dos compostos cuja preparação é descrita nos Exemplos acompanhantes, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos.

A presente invenção proporciona também uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) como definido acima, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

solvato ou *N*-óxido, em associação com um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem tomar uma forma adequada para administração oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica ou retal, ou uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem tomar a forma de, por exemplo, comprimidos, pastilhas ou cápsulas preparados por meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (p.ex. amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou celulose de hidroxipropilo metilo); enchimentos (p.ex. lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (p.ex. estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (p.ex. amido de batata ou glicolato de sódio); ou agentes molhantes (p.ex. lauril sulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica. Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, veículos não aquosos ou conservantes. As preparações podem também conter sais de tampão, agentes aromatizantes, agentes corantes ou agentes edulcorantes, como apropriado.

As preparações para administração oral podem ser adequadamente formuladas para dar libertação controlada do composto ativo.

Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos ou pastilhas de modo convencional.

Os compostos da fórmula (I) podem ser formulados para administração parenteral por injeção, p.ex. por injeção por *bolus* ou infusão. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, p.ex. em ampolas de vidro ou contentores de multidoses, p.ex. frascos de vidro. As composições para injeção podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilizantes, conservantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar em forma de pó para constituição com um veículo adequado, p.ex. água estéril isenta de pirogénios, antes do uso.

Adicionalmente às formulações descritas acima, os compostos da fórmula (I) podem ser também formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implante ou por injeção intramuscular.

Para administração nasal ou administração por inalação, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente distribuídos na forma de uma apresentação de pulverização por aerossol para embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso de um propulsor adequado, p.ex. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás ou mistura de gases adequado.

As composições podem, se desejado, ser apresentadas numa embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o ingrediente ativo. A embalagem ou dispositivo dispensador pode ser acompanhado por instruções para administração.

Para administração tópica, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente formulados numa pomada adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido num ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Transportadores particulares incluem, por exemplo, óleo mineral, parafina líquida, propileno glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser formulados numa loção adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido num ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Transportadores particulares incluem, por exemplo, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, álcool de cetearilo, álcool de benzilo, 2-octildodecanol e água.

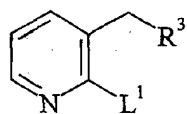
Para administração oftálmica, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente formulados como suspensões microionizadas em salino estéril isotónico, com pH ajustado, com ou sem um conservante tal como um agente bactericida ou fungicida, por exemplo nitrato fenilmercúrico, cloreto de benzilalcónio ou acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administração

oftálmica, os compostos podem ser formulados numa pomada tal como vaselina.

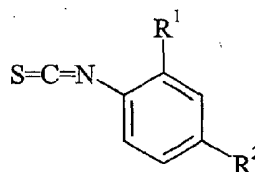
Para administração retal, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente formulados como supositórios. Estes podem ser preparados por mistura do componente ativo com um excipiente não irritante adequado que seja sólido à temperatura ambiente mas líquido à temperatura retal e se fundirá no reto para libertar o componente ativo. Tais materiais incluem, por exemplo, manteiga de cacau, cera de abelhas e polietileno glicóis.

A quantidade de um composto da invenção requerida para a profilaxia ou tratamento de uma condição particular variará dependendo do composto escolhido e da condição do paciente a ser tratado. Em geral, no entanto, as dosagens diárias podem variar de cerca de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, tipicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p.ex. cerca de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administração oral ou bucal, de cerca de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administração parenteral, e de cerca de 0,05 mg a cerca de 1000 mg, p.ex. de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg, para administração nasal ou administração por inalação ou insuflação.

Os compostos da formula (I) acima, e os seus *N*-óxidos, podem ser preparados por um processo que compreende reação de um composto da fórmula (III), ou um seu *N*-óxido, com um composto da fórmula (IV):



(III)



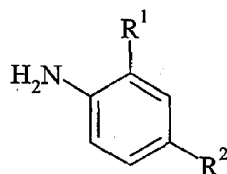
(IV)

em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, e L^1 representa um grupo abandonante adequado.

O grupo abandonante L^1 é tipicamente um átomo de halogénio, p.ex. cloro.

A reação é convenientemente efetuada, a uma temperatura elevada se necessário, num solvente adequado, p.ex. dimetilsulfóxido, tipicamente sob condições básicas, p.ex. na presença de uma base inorgânica tal como hidreto de sódio.

Os intermediários da fórmula (IV) acima podem ser preparados por reação de um composto da fórmula (V):

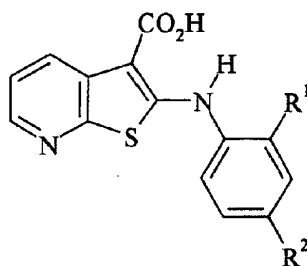


(V)

em que R^1 e R^2 são como definidos acima; com tiofosfénio.

A reação é convenientemente efetuada num solvente adequado, tipicamente uma mistura de clorofórmio e água.

Noutro procedimento, os compostos da fórmula (I) acima em que R^3 representa $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, e os seus *N*-óxidos, podem ser preparados por um processo que compreende reação de um composto da fórmula $\text{H-NR}^b\text{R}^c$ com um composto da fórmula (VI), ou um seu *N*-óxido:

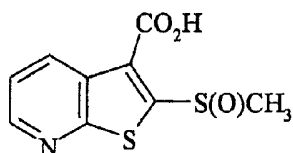


(VI)

em que R^1 , R^2 , R^b e R^c são como definidos acima; na presença de um agente condensante.

Um agente condensante adequado é hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (EDC), em cujo caso a reação é convenientemente efetuada na presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) e *N*-metilmorfolina (NMM).

Os compostos da fórmula (VI) acima podem ser preparados por reação do composto da fórmula (VII):

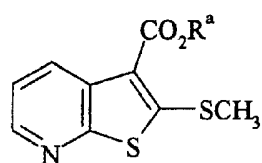


(VII)

com um composto da fórmula (V) como definida acima.

A reação pode ser convenientemente efetuada por tratamento do composto (V) com uma base, p.ex. bis(trimetilsilil)amida de lítio, num solvente adequado, p.ex. tetraidrofurano, seguido pela adição do composto (VII).

O intermediário da fórmula (VII) acima pode ser preparado a partir de um composto da fórmula (VIII):



(VIII)

em que R^a é como definido acima; por saponificação da fração éster seguida por oxidação do grupo metilsulfanilo.

A saponificação da fração éster $-CO_2R^a$ no composto (VIII) pode ser efetuada por tratamento com uma base alcalina, p.ex. hidróxido de sódio, num solvente adequado, p.ex. uma mistura aquosa de um alanol inferior tal como metanol e um éter cíclico tal como tetraidrofurano. A oxidação do grupo metilsulfanilo no composto resultante pode ser depois efetuada por tratamento com um agente oxidante adequado, p.ex. Oxone® (peroximonossulfato de potássio), num solvente apropriado, p.ex. metanol aquoso.

Os intermediários da fórmula (VIII) acima podem ser preparados por reação de um composto da fórmula (III), em que R^3 é $-CO_2R^a$ e R^a é alquilo C_{1-6} , adequadamente metilo ou etilo, especialmente etilo, com dissulfeto de carbono, seguida por tratamento com um haleto de metilo tal como iodometano.

A reação é convenientemente efetuada num solvente adequado, p.ex. dimetilsulfóxido, na presença de uma base tal como hidreto de sódio.

Quando eles não estão comercialmente disponíveis, os materiais de início das fórmulas (III) e (IV) podem ser preparados por métodos análogos àqueles descritos nos Exemplos acompanhantes, ou por métodos padrão bem conhecidos da técnica.

Será entendido que qualquer composto da fórmula (I) inicialmente obtido de qualquer um dos processos acima pode, onde apropriado, ser subsequentemente elaborado num composto adicional da fórmula (I) por técnicas conhecidas da técnica. A título de exemplo, um composto da fórmula (I) em que R^3 representa $-CO_2R^a$ pode ser convertido no composto correspondente em que R^3 representa $-CONR^bR^c$ por tratamento com a amina apropriada da fórmula $H-NR^bR^c$ na presença de trimetilalumínio. Um composto da fórmula (I) em que R^3 contém um átomo de nitrogénio ao qual um grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC) está anexado pode ser convertido no composto correspondente em que R^3 contém uma funcionalidade N-H por tratamento com um ácido, p.ex. um ácido mineral tal como ácido clorídrico, ou um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético. Um composto da fórmula (I) em que R^3 contém uma funcionalidade N-H pode ser convertido no composto correspondente em que R^3 contém um átomo de nitrogénio ao qual um grupo etoxicarbonilmetilo está anexado por tratamento com cloroacetato de etilo, tipicamente na presença de trietilamina; o composto resultante pode ser depois convertido no composto correspondente em que R^3 contém um átomo de nitrogénio ao qual um grupo carboximetilo está anexado por tratamento com

um reagente alcalino tal como hidróxido de sódio, tipicamente numa solução aquosa de um alcanol inferior tal como etanol. O derivado de piridina-*N*-óxido de um composto da fórmula (I) pode ser convertido no composto correspondente da fórmula (I) por tratamento com fosfina de trifenilo e tricloreto de fósforo.

Onde uma mistura de produtos é obtida a partir de qualquer um dos processos descritos acima para a preparação de compostos de acordo com a invenção, o produto desejado pode ser separado deles a uma etapa apropriada por métodos convencionais tais como HPLC preparativa; ou cromatografia em coluna utilizando, por exemplo, sílica e/ou alumina em conjunto com um sistema de solventes apropriado.

Onde os processos acima descritos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem a misturas de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais. Em particular, onde é desejado obter um enantiómero particular de um composto da fórmula (I), este pode ser produzido a partir de uma mistura correspondente de enantiómeros usando qualquer procedimento convencional adequado para resolução de enantiómeros. Assim sendo, por exemplo, derivados diastereoméricos, p.ex. sais, podem ser produzidos por reação de uma mistura de enantiómeros da fórmula (I), p.ex. um racemato, e um composto quiral apropriado, p.ex. uma base quiral. Os diastereómeros podem ser depois separados por qualquer meio convencional, por exemplo por cristalização, e o enantiómero desejado recuperado, p.ex. por tratamento com um ácido no caso onde o diastereómero é um sal. Em outro processo de resolução, um racemato da fórmula (I) pode ser separado usando HPLC quiral. Além do mais, se desejado, um

enantiómero particular pode ser obtido por uso de um intermediário quiral apropriado num dos processos descritos acima. Alternativamente, um enantiómero particular pode ser obtido por realização de uma biotransformação enzimática específica quanto ao enantiómero, p.ex. uma hidrólise de éster usando uma esterase, e depois purificação somente do ácido hidrolisado enantiomericamente puro do antípoda de éster não reagido. Cromatografia, recristalização e outros procedimentos de separação convencionais podem ser também usados com intermediários ou produtos finais onde é desejado obter um isómero geométrico particular da invenção.

Durante qualquer uma das sequências sintéticas acima, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas em questão. Isto pode ser alcançado por meio de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3^a edição, 1999, Os grupos protetores podem ser removidos em qualquer etapa subsequente conveniente utilizando métodos conhecidos da técnica.

Os seguintes Exemplos ilustram a preparação de compostos de acordo com a invenção.

Os compostos de acordo com esta invenção inibem potencialmente a atividade da enzima MEK humana.

Ensaio de MEK *in vitro*

A atividade de MEK1 foi medida num ensaio de cascata iniciado por Raf ativo, através de ativação de MEK, Erk2 e subsequente fosforilação de substrato Erk-tide marcado com fluoresceína num ensaio baseado em polarização de fluorescência (IMAP). O ensaio foi levado a cabo em Tris a 20 mM + MgCl₂ a 5 mM + DL-ditiotreitol a 2 mM + Tween 20 a 0,01% pH 7,2, contendo MEK não ativo a 1,5 nM, Erk não ativo a 100 nM e Erk-tide a 200 nM (todas as concentrações são concentrações finais). Os compostos, ou controles de DMSO, foram testados a uma concentração final de DMSO a 2%, e o ensaio iniciado na presença de ATP a 5 µM por adição de Raf ativo a 1,25 nM em tampão de ensaio. Após 20 min à t.a., solução de paragem foi adicionada seguida por esférulas de ligação de IMAP, a mistura de ensaio foi depois incubada durante 90 minutos à t.a. (com agitação) e depois lida num leitor LJL HT da Molecular Devices.

Quando testados no ensaio acima, descobriu-se que os compostos dos Exemplos acompanhantes inibiam todos a enzima MEK humana com valores de IC₅₀ de 10 µM ou melhores.

Exemplos

Abreviaturas usadas

EtOAc - acetato de etilo	DMSO - dimetilsulfóxido
THF - tetraidrofurano	DCM - diclorometano
éter - éter de dietilo	CDCl ₃ - deuteroclorofórmio
MeOH - metanol	MeCN - acetonitrilo
EtOH - etanol	ES - eletropulverização
DMF - <i>N,N</i> - dimetilformamida	HOBT - 1-hidroxibenzotriazol
SiO ₂ - sílica	NMM - <i>N</i> -metilmorfolina
h - hora(s)	min - minuto(s)
t.a. - temperatura ambiente	aq - aquoso
sat. - saturado	TR - tempo de retenção
BOC - <i>tert</i> - butoxicarbonilo	LiHMDS - bis(trimetilsilil)amida de lítio
MCPBA - ácido 3-cloroperoxibenzoico	
EDC - hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida	

Todos os espectros de RMN foram obtidos a 300 MHz ou 400 MHz.

Os compostos foram nomeados com o auxílio de ACD Labs Name (v. 7,0) fornecido pela Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.

Método de LCMS padrão

O sistema LC-MS usado compreende uma HPLC quaternária 2795 HT da Waters Alliance, detetor de Matriz de Fotodíodo (PDA) 996 da Waters e espectrómetro de massa de quadropolo único ZQ 4000 da Waters. O ZQ pode adquirir dados simultaneamente em modos de ionização por eletropulverização positivo e negativo.

Espectrómetro de Massa ZQ

Capilar	3,5 kV	Cone	50 V
Extrator	2 V	Temp da Fonte	80°C
Temp de Dessolvatação	200°C	Gás do Cone	150 L/h
Gás de Dessolvatação	250 L/h	Multiplicador	650 V

Os dados foram adquiridos num rastreio completo de 100 a 1000 m/z.

Duração do rastreio	0,80 s
Atraso de interrastreio	0,20 s

HPLC

A separação de fase reversa analítica foi levada a cabo numa Gemini C18 da Phenomenex 50 x 4,6 mm com sílica de 5 µm.

Volume de Injeção	5 µL
Dados de UV	240 a 400 nm
Temperatura da Amostra	20°C

Temperatura da Coluna 30°C
 Caudal 0,9 mL/min
 Separação para ZQ ~0,40 mL/min

Solvente A: NH_4CO_2 a 10 mM a 90% em água / ácido fórmico a 0,1% / CH_3CN a 10%

Solvente B: CH_3CN a 90% / ácido fórmico a 0,1% / NH_4CO_2 a 10 mM a 10% em água

Solvente C: NH_4CO_2 a 10 mM a 90% em água / amónia a 0,1% / CH_3CN a 10%

Solvente D: CH_3CN a 90% / NH_4CO_2 a 10 mM a 10% em água / amónia a 0,1%

Programa de Gradientes

Para método 5_95_pH=3

Tempo (min)	A%	B%	Fluxo	Curva
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

Para método 5_95_pH=10

Tempo (min)	A%	B%	Fluxo	Curva
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

UV-HPLC Preparativa

O sistema de LC compreende uma bomba quaternária 2525 da Waters, um detetor de Matriz de Fotodíodos (PDA) 996 da Waters, um gestor de amostras 2700 da Waters, um Organizador de Fluidos da Coluna e um Coletor de Frações da Waters operando em fase reversa num de dois sistemas de pH.

Sistema de baixo pH (aproximadamente pH 3,2)

A separação de fase reversa foi levada a cabo numa Luna C 18 da Phenomenex 100 x 21,2 mm com sílica de 5 μm .

Volume de Injeção	500 μL
Dados de UV	254 nm
Caudal	20 mL/min
Solvente A	água a 90% / CH_3CN a 10% / ácido fórmico a 0,1%
Solvente B	CH_3CN a 90% / água a 10% / ácido fórmico a 0,1%

Sistema de elevado pH (aproximadamente pH 9,5)

A separação de fase reversa foi levada a cabo numa Gemini C18 da Phenomenex 150 x 21,2 mm com sílica de 10 μm .

Volume de Injeção	500 μL
Dados de UV	254 nm
Caudal	20 mL/min
Solvente C	NH_4CO_2 a 10 mM a 90% em

água / Amónia a 0,1% /
 CH₃CN a 10%
 Solvente D CH₃CN a 90% / NH₄CO₂ a 10
 mM a 10% em água /
 Amónia a 0,1%

Perfis de gradientes típicos são descritos em baixo:

Programa de Gradientes para Método de Baixo pH

Tempo	A%	B%	C%	D%	Fluxo	Curva
0,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	1
9,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,50	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6
12,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6

Programa de Gradientes para Método de Elevado pH

Tempo	A%	B%	C%	D%	Fluxo	Curva
0,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	1
9,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,50	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6
12,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6

INTERMEDIÁRIO 1**2-Fluoro-4-iodo-1-isotiocianatobenzeno**

Tiofosfênio (3,55 mL, 46,4 mmol) foi adicionado a uma mistura rapidamente agitada de 2-fluoro-4-iodoanilina (10,0 g, 42,2 mmol) em CHCl_3 (200 mL) e água (100 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 16 h. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar o *composto do título* como um sólido cristalino esbranquiçado (11,8 g, quant.). δ_{H} (DMSO-d_6) 7,87 (1H, dd, J 1,8, 9,5 Hz), 7,63 (1H, ddd, J 1,0, 1,8, 8,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J 8,2, 8,4 Hz).

INTERMEDIÁRIOS 2 E 3

[ELIMINADOS]

INTERMEDIÁRIO 4**Éster de etilo do ácido 2-metilsulfaniltieno[2,3-b]piridina-3-carboxílico**

A uma solução de (2-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (D. H. Bremner *et al.*, *Synthesis*, 1997, 949) (8,0 g, 40,0 mmol) e dissulfeto de carbono (3,18 g, 42,0 mmol) em DMSO (100 mL) foi adicionado hidreto de sódio porção a porção (2,4 g, 60,0 mmol). Após agitação de 60 minutos à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida a 80°C durante 2 horas. Após este tempo, permitiu-se que a mistura reacional arrefecesse até à temperatura ambiente e iodeto de metilo (7,6 g, 54,0 mmol) adicionado. Após 18 horas, foi adicionado gelo (50 mL) e formou-se um precipitado amarelo que foi isolado através de filtração para dar o *composto do*

título como um sólido cinzento (7,95 g, 78%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,60 (1H, dd, J 1,6, 8,2 Hz), 8,46, (1H, dd, J 1,6, 4,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Hz), 4,48 (2H, q, J 7,1 Hz), 2,71, (3H, s), 1,49 (3H, t, J 7,1 Hz).

INTERMEDIÁRIO 5

Ácido 2-metilsulfaniltieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 4 (12,5 g, 50,0 mmol) em THF (200 mL) e MeOH (50 mL) foi tratada com solução de hidróxido de sódio (10% solução em água, 50 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Após este tempo, a mistura reacional foi reduzida *in vacuo* até um terço do seu volume. Água (50 mL) foi depois adicionada antes de HCl a 10% ser adicionado até se formar um precipitado branco. Este foi filtrado para dar o *composto do título* como um sólido branco cristalino (10,6 g, 95%). δ_{H} (DMSO- d_6) 13,50-13,20 (1H, s la), 8,55 (1H, dd, J 12, 82 Hz), 8,48 (1H, dd, J 13, 4,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Hz), 3,25 (3H, s).

INTERMEDIÁRIO 6

Ácido 2-metanossulfiniltieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

Oxona (14,5 g, 24,0 mmol) dissolvida em água (25 mL) foi adicionada a uma mistura rapidamente agitada do Intermediário 5 (10,6 g, 47 mmol) em MeOH (250 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura reacional foi separada entre DCM (300 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar o *composto do título* como um sólido cristalino branco (10,0 g, 88%). δ_{H} (DMSO- d_6) 14,20-13,80

(1H, s 1a), 8,73 (1H, dd, J 1,7, 8,3 Hz), 8,69 (1H, J 1,7, 4,6 Hz), 7,61 (1H, dd, J 4,6, 8,3 Hz), 3,05 (3H, s).

INTERMEDIÁRIO 7

Ácido 2-[2-fluoro-4-iodofenil) amino] tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

A uma solução agitada de 2-fluoro-4-iodoanilina (6,0 g, 25 mmol) em THF (100 mL) a 0°C (banho de gelo) foi adicionado LiHMDS (solução a 1,0 M em THF, 20,0 mL, 20,0 mmol) lentamente. Permitiu-se que a mistura agitasse à temperatura ambiente durante 30 minutos antes de arrefecimento até 0°C e o Intermediário 6 (2,0 g, 8,3 mmol) foi adicionado porção a porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi vertida em gelo e, quando à temperatura ambiente, foi adicionado ácido cítrico até ser formado um precipitado. A mistura foi filtrada para dar o *composto de título* como um sólido cristalino castanho-pálido (2,9 g, 84%). δ_H (DMSO- d_6) 14,00-13,00 (1H, s 1a), 10,80 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,3, 8,1 Hz), 8,32 (1H, dd, J , 1,3, 4,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J 1,8, 10,1 Hz), 7,69 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,54 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J 8,3, 4,8 Hz).

INTERMEDIÁRIOS 8 A 11

[ELIMINADOS]

INTERMEDIÁRIO 12

Ácido (2-cloropiridin-3-il)acético

2-Cloro-3-(cianometil)piridina (D. H. Bremner *et al.*, *Synthesis*, 1997, 949) (10,3 g, 67,1 mmol) em HCl conc. (100 mL) foi aquecida ao refluxo durante 3 h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e o resíduo suspenso em água. O sólido branco foi recolhido por filtração e lavado com água, depois seco *in vacuo* originando o produto requerido (11,15 g). δ_{H} (DMSO- d_6) 12,60 (1H, s 1a), 8,32 (1H, dd, J 4,7, 1,9 Hz), 7,86 (1H, dd, J 7,5, 1,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J 7,5, 4,7 Hz), 3,75 (2H, s). LCMS (ES⁺) TR 1,85 minutos, 174 (M+H)⁺.

INTERMEDIÁRIO 13

Éster de metilo do ácido (2-cloropiridin-3-il)acético

A uma suspensão do Intermediário 12 (3,88 g, 22,6 mmol) em metanol foi adicionado cloreto de acetilo (1,8 mL, 24,9 mmol) e a mistura aquecida a 70°C durante 18 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar o *composto do título* como um óleo castanho-pálido (4,63 g, quant). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,35 (1H, dd, J 4,7, 1,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J 8,5, 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J 8,5, 4,7 Hz), 3,80 (2H, s), 3,65 (3H, s). LCMS (ES⁺) TR 2,40 minutos, 186 (M+H)⁺.

INTERMEDIÁRIO 14**Éster de metilo do ácido 2-[(2-fluoro-4-iodofenil) amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico**

A uma solução do Intermediário 13 (4,1 g, 22,1 mmol) e Intermediário 1 (6,16 g, 22,1 mmol) em DMSO seco sob nitrogénio foi adicionado hidreto de sódio (1,05 g, 24,3 mmol, dispersão a 60% por peso em óleo mineral). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente durante 15 minutos, depois aquecida até 90°C durante 3 horas. A reação foi arrefecida, depois vertida em água gelada (200 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL), os orgânicos combinados lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e os solventes removidos *in vacuo*. O sólido amarelo pegajoso foi triturado com etanol para dar um sólido amarelo fino que foi recolhido por filtração, lavado com éter de dietilo e seco sob sucção para dar o *composto do título* como um sólido amarelo-pálido (1,73 g). δ_H (DMSO-d₆) 10,30 (1H, s), 8,36-8,31 (2H, m), 7,87 (1H, dd, *J* 1,9, 10,0 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 6,6 Hz), 7,51 (1H, t, *J* 8,5 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* 5,7, 8,1 Hz), 3,94 (3H, s). LCMS (ES⁺) TR 4,00 minutos, 429 (M+H)⁺.

INTERMEDIÁRIOS 15 e 16**[ELIMINADOS]**

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1**2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de etilo**

Hidreto de sódio (650 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 16,2 mmol) foi adicionado porção a porção ao longo de 10 min a uma mistura do Intermediário 1 (3,75 g, 13,5 mmol) e (2-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (D. H. Bremner *et al.*, *Synthesis*, 1997, 949) (2,7 g, 13,5 mmol) em DMSO (25 mL). Quando a evolução do gás abrandou, a mistura foi aquecida a 70°C durante 3 h, depois deixada à t.a. durante a noite. Água (150 mL) foi adicionada e o líquido decantado do sólido resultante. A massa sólida foi tratada com etanol (40 mL) para dar um suspensão branca fina que foi filtrada, lavada com etanol (10 mL) e éter (2 x 15 mL) e seca *in vacuo* a 40°C para dar o composto do título como um sólido branco (2,90 g, 48%). δ_H (DMSO- d_6) 10,40 (1H, s), 8,40-8,30 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J 1,9, 10,1 Hz), 7,70 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,55-7,49 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J 4,9, 8,0 Hz), 4,43 (2H, q, J 7,9 Hz), 1,41 (3H, t, J 7,9 Hz). LCMS (ES⁺) TR 5,27 minutos, 443 (M+H)⁺.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIA 2**2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]-*N*-metiltieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxamida**

Trimetilalumínio (1,5 mL de uma solução a 2M em hexano, 3,0 mmol) foi adicionado a uma solução de metilamina (1,5 mL de uma solução a 2M em THF, 3,0 mmol) em tolueno (5 mL). Após 5 min, o Exemplo 1 (250 mg, 0,60 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 100°C durante 4 h. Após arrefecimento, a

reação foi extinta com solução sat. de cloreto de amônio (75 mL) e HCl (10 mL, 2M), depois extraída com EtOAc (80 mL). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para dar um sólido. A trituração com éter (30 mL) e filtração deram o *composto do título* como um sólido esbranquiçado (138 mg, 57%). δ_{H} (CDCl₃) 11,13 (1H, s 1a), 8,25 (1H, dd, *J* 1,4, 4,7 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 1,4, 8,2 Hz), 7,46-7,42 (2H, m), 7,33 (1H, dd, *J* 8,3, 8,3 Hz), 7,21 (1H, dd, *J* 4,7, 8,2 Hz), 5,82 (1H, s 1a), 3,00 (3H, d, *J* 4,8 Hz). LCMS (ES⁻) TR 3,63 minutos, 426 (M-H)⁻.

EXEMPLO 3

[ELIMINADO]

EXEMPLO 4

N-(2-Fluoro-4-iodofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-2-amina

Preparado a partir do Exemplo 1 (250 mg, 0,60 mmol) e morfolina (0,26 mL, 3 mmol) pelo método do Exemplo 2. O *composto do título* foi obtido como um sólido branco (215 mg, 78%). δ_{H} (DMSO-d₆) 9,22 (1H, s 1a), 8,34 (1H, dd, *J* 1,4, 4,6 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 1,4, 8,0 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 1,9, 10,5 Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,35 (1H, dd, *J* 4,6, 8,0 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 3,54-3,48 (4H, m), 3,43-3,39 (4H, m). LCMS (ES⁺) TR 3,17 minutos, 484 (M+H)⁺.

EXEMPLO 5**N-(2-Fluoro-4-iodofenil)-3-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-b]piridin-2-amina**

Trimetilalumínio (1,5 mL de uma solução a 2M em hexano, 3,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-metilpiperazina (0,333 mL, 3,0 mmol) em tolueno (5 mL). Após 10 min, o Exemplo 1 (250 mg, 0,60 mmol) e tolueno (2 mL) foram adicionados e a mistura aquecida a 90°C durante 6 h. Após arrefecimento, a mistura foi extinta com NaOH (50 mL, 1M) e extraída com EtOAc (50 mL mais 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura sat. (50 mL), secos (Na₂SO₄) e concentrados *in vacuo* para dar um sólido amarelo. A trituração com hexano/éter (10:1, 30 mL) e filtração deram o *composto do título* como um sólido amarelo-pálido (245 mg, 87%). δ_H (DMSO-d₆) 9,13 (1H, s la), 8,37 (1H, d la, *J* 4,4 Hz), 7,79 (1H, d la, *J* 7,8 Hz), 7,67 (1H, d la, *J* 10,4 Hz), 7,47 (1H, d la, *J* 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,10 (1H, m), 3,30 (4H, s la), 2,21 (4H, s la), 2,14 (3H, s). LCMS (ES⁺) TR 2,09 minutos, 497 (M+H)⁺.

EXEMPLOS 6 A 11**[ELIMINADOS]**

EXEMPLO 12**[2-[(2-Fluoro-4-iodofenil) amino] tieno[2,3-*b*]piridin-3-il] (pirrolidin-1-il)metanona**

Preparado a partir do Exemplo 1 (250 mg, 0,60 mmol) e pirrolidina (0,25 mL, 3 mmol) pelo método do Exemplo 2. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo-pálido (136 mg, 51%). δ_H (DMSO- d_6) 9,21 (1H, s 1a), 8,35 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Hz), 3,32-3,30 (4H, m), 1,78-1,73 (4H, m). LCMS (ES⁺) TR 3,32 minutos, 468 (M+H)⁺.

EXEMPLOS 13 A 21**[ELIMINADOS]****EXEMPLO DE REFERÊNCIA 22****[(4R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]amida do ácido 2-[(2-fluoro-4-iodofenil) amino] tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico**

Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (131 mg, 0,68 mmol) foi adicionado a uma solução do Intermediário 7 (142 mg, 0,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (93 mg, 0,68 mmol), *N*-metilmorfolina (0,10 mL, 0,94 mmol) e (4R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxilamina (WO 02/006213) (101 mg, 0,68 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL). A mistura reacional foi agitada à t.a. durante 20 h, depois vertida em EtOAc (25 mL). A solução orgânica foi lavada com salmoura sat. (2 x 25 mL), depois seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um sólido

castanho. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO_2 , 2:1 hexanos/ EtOAc) para dar o *composto do título* como um pó amarelo-pálido (135 mg, 95%). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 10,98 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,28-8,26 (1H, m), 7,94-7,91 (1H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J 4,8, 8,2 Hz), 4,46-4,40 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J 3,8, 11,7 Hz), 4,11-4,01 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J 7,0, 8,3 Hz), 1,15 (3H, s), 1,10 (3H, s). LCMS TR 3,38 minutos, (ES^-) 542 (M-H) $^-$, (ES^+) 544 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 23

[ELIMINADO]

EXEMPLO 24

Éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}piperidin-4-il)-carbâmico

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e 4-(BOC-amino)-piperidina (145 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O *composto do título* foi evaporado a partir de éter para dar uma espuma dura incolor (111 mg, 51%). δ_{H} (CDCl_3 , contém rotâmeros) 9,17 (0,64H, s), 8,90 (0,36H, s), 8,39-8,37 (1H, m), 7,75-7,73 (0,36H, m), 7,66-7,63 (0,64H, m), 7,53-7,50 (2H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,31-7,28 (1H, m), 4,57 (0,36H, m), 4,40 (0,64H, m), 4,20-4,15 (1,28H, m), 4,03-3,98 (0,72H, m), 3,72 (1H, m), 3,16-3,08 (2H, m), 2,05-2,00 (2H, m), 1,47 (3,2H, s), 1,44 (5,8H, s), 1,36-

1,28 (2H, m). LCMS TR 3,36 minutos, (ES⁻) 595 (M-H)⁻, (ES⁺) 597 (M+H)⁺.

EXEMPLO 25

Diidrocloreto de (4-aminopiperidin-1-il)amida do ácido 2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridina-3-carboxílico

Uma solução do Exemplo 24 (99 mg, 0,17 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com HCl a 4M em 1,4-dioxano (5 mL) e agitada à t.a. durante 3 h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* para dar uma goma amarela, que foi dissolvida em água (25 mL). A solução aquosa foi lavada com éter (2 x 25 mL), e depois evaporada *in vacuo*. A goma resultante foi triturada com éter para dar o *composto do título* como um pó amarelo (89 mg, 94%). δ_H (DMSO-d₆, contém rotâmeros) 9,24 (0,5H, s), 9,14 (0,5H, s), 8,38-8,37 (1H, m), 8,13 (3H, s la), 7,82-7,75 (1H, m), 7,72-7,66 (1H, m), 7,55-7,47 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,23-7,10 (1H, m), 4,02 (2H, m la), 3,25 (1H, m la), 3,06-2,98 (1H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 1,93-1,89 (2H, m), 1,43 (2H, m la). LCMS TR 2,86 minutos, (ES⁺) 497 (M+H)⁺.

EXEMPLOS 26 E 27

[ELIMINADOS]

EXEMPLO 28**Éster de tert-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}azetidín-3-ilmetil)carbâmico**

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e 3-(BOC-aminometil)-azetidina (135 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O *composto do título* foi evaporado a partir de éter para dar uma espuma dura incolor (75 mg, 36%). δ_H (CDCl₃) 8,25 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,22 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 4,59 (1H, s 1a), 4,15-4,09 (2H, m), 3,80-3,75 (2H, m), 3,32 (2H, m), 2,78-2,74 (1H, m), 1,35 (9H, s). LCMS TR 3,41 minutos, (ES⁻) 581 (M-H)⁻, (ES⁺) 583 (M+H)⁺.

EXEMPLO 29**[ELIMINADO]****EXEMPLO 30****[3-(Aminometil)azetidín-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona**

Uma solução do Exemplo 28 (65 mg, 0,11 mmol) em DCM (7 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (3 mL) e agitada durante 1 h à t.a.. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* para dar uma goma amarela, que foi dissolvida em água (25 mL) e basificada até pH 10 com carbonato de sódio. A

solução aquosa foi extraída com metanol a 5% em DCM (4 x 25 mL), e os extratos combinados, depois secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO₂, 4:1 DCM/metanol) para dar o *composto do título* como um sólido gomoso, que foi triturado a partir de éter para dar um pó de cor creme (34 mg, 63%). δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,72 (1H, dd, *J* 1,5, 10,5 Hz), 7,55 (1H, m), 7,37 (1H, dd, *J* 4,6, 8,1 Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 4,88 (2H, s la), 4,03-3,97 (2H, m), 3,71-3,67 (2H, m), 2,65 (1H, m), 2,70-2,68 (2H, m). LCMS TR 2,93 minutos, (ES⁻) 481 (M-H)⁻, (ES⁺) 483 (M+H)⁺.

EXEMPLOS 31 E 32

[ELIMINADOS]

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 33

Éster de *tert*-butilo do ácido (3*S*)-3-({2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}amino)-piperidina-1-carboxílico

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (*S*)-1-BOC-3-aminopiperidina (145 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O *composto do título* foi obtido como um sólido amarelo gomoso (131 mg, 61%). δ_H (CDCl₃) 11,34 (1H, s), 8,36-8,34 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,55-7,52 (2H, m), 7,45-7,42 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 5,32 (1H, s la), 4,31 (1H, m), 3,83-3,78 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m),

3,17 (1H, m), 1,89-1,73 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,47 (9H, s). LCMS TR 4,04 minutos, (ES⁺) 597 (M+H)⁺.

EXEMPLO 34

[ELIMINADO]

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 35

Diidrocloreto de [(3S)-piperidin-3-il]amida do ácido 2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridina-3-carboxílico

Uma solução do Exemplo 33 (120 mg, 0,20 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com HCl a 4M em 1,4-dioxano (5 mL) e agitada à t.a. durante 3 h. A mistura reacional foi evaporada *in vacuo* para dar o *composto do título* como um sólido amarelo gomoso, que foi triturado a partir de éter para dar um pó amarelo (112 mg, 98%). δ_{H} (DMSO-d₆) 10,38 (1H, s), 9,04-8,92 (2H, m), 8,38 (1H, dd, *J* 1,3, 4,6 Hz), 8,17-8,14 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J* 1,8, 10,4 Hz), 7,61-7,58 (1H, m), 7,44 (1H, dd, *J* 4,6, 8,2 Hz), 7,42-7,36 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,34-3,31 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,94-2,79 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,74-1,61 (2H, m). LCMS TR 2,38 minutos, (ES⁺) 497 (M+H)⁺.

EXEMPLO 36

[ELIMINADO]

EXEMPLO 37**Éster de tert-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*R*)-pirrolidin-3-il)carbâmico**

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (*R*)-3-(BOC-amino)-pirrolidina (186 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO₂, 3:2 hexanos/EtOAc) para dar o *composto do título*, que foi evaporado a partir de éter para dar uma espuma dura incolor (110 mg, 52%). δ_H (CDCl₃) 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 4,50 (1H, s la), 4,16-4,14 (1H, m), 3,71 (1H, dd, *J* 6,2, 11,8 Hz), 3,63-3,56 (2H, m), 3,30 (1H, dd, *J* 5,1, 11,8 Hz), 2,19-2,12 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,35 (9H, s). LCMS TR 3,33 minutos, (ES⁻) 581 (M-H)⁻, (ES⁺) 583 (M+H)⁺.

EXEMPLO 38**Éster de tert-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*S*)-pirrolidin-3-il)carbâmico**

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e

(S)-3-(BOC-amino)-pirrolidina (186 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 37. O *composto do título* foi obtido como uma espuma dura incolor (125 mg, 59%). δ_H (CDCl₃) 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 4,50 (1H, s 1a), 4,16-4,14 (1H, m), 3,71 (1H, dd, *J* 6,2, 11,8 Hz), 3,63-3,56 (2H, m), 3,30 (1H, dd, *J* 5,1, 11,8 Hz), 2,19-2,12 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,35 (9H, s). LCMS TR 3,33 minutos, (ES⁻) 581 (M-H)⁻, (ES⁺) 583 (M+H)⁺.

EXEMPLO 39

Éster de tert-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridina-3-carbonil}azetidina-3-il)-carbâmico

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e 3-(BOC-amino)azetidina (125 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO₂, 3:1 hexanos/EtOAc) para dar o *composto do título*, que foi evaporado a partir de éter até um pó de cor creme (100 mg, 49%). δ_H (CDCl₃) 10,11 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,31 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 4,95 (1H, s 1a), 4,52 (1H, s 1a), 4,46-4,40 (2H, m), 4,01-3,96 (2H, m), 1,45 (9H, s). LCMS TR 3,47 minutos, (ES⁻) 567 (M-H)⁻, (ES⁺) 569 (M+H)⁺.

EXEMPLO 40**[ELIMINADO]****EXEMPLO 41****[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-metanona**

Preparado a partir do Exemplo 37 (100 mg, 0,17 mmol) seguindo o método do Exemplo 35. O *composto do título* foi obtido como um pó amarelo (100 mg, quant.). δ_H (DMSO- d_6) 9,29 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 8,29 (3H, s), 7,91-7,89 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Hz), 7,55-7,52 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,70-3,58 (2H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,01-1,97 (1H, m). LCMS TR 2,24 minutos, (ES⁻) 481 (M-H)⁻, (ES⁺) 483 (M+H)⁺.

EXEMPLO 42**[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-metanona**

Preparado a partir do Exemplo 38 (115 mg, 0,20 mmol) seguindo o método do Exemplo 35. O *composto do título* foi obtido como um pó amarelo (109 mg, 99%). δ_H (DMSO- d_6) 9,29 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 8,29 (3H, s), 7,91-7,89 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Hz), 7,55-7,52 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,70-3,58 (2H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,01-1,97 (1H, m). LCMS TR 2,24 minutos, (ES⁻) 481 (M-H)⁻, (ES⁺) 483 (M+H)⁺.

EXEMPLO 43**[ELIMINADO]****EXEMPLO 44****(3-Aminoazetidin-1-il) - {2-[(2-fluoro-4-iodofenil) amino] tieno [2,3-b] piridin-3-il} - metanona**

Preparado a partir do Exemplo 39 (90 mg, 0,16 mmol) pelo método do Exemplo 30. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* para dar uma goma amarela, que foi dissolvida em metanol (5 mL) e água (5 mL) e basificada até pH 10 com hidróxido de amônio aq. a 25%. A solução aquosa foi concentrada *in vacuo* em SiO₂, e o produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO₂, 95:4:1 DCM/metanol/hidróxido de amônio aq. a 25%). O composto do título foi liofilizado durante a noite a partir de acetonitrilo/metanol/água para dar um pó de cor creme (31 mg, 42%). δ_H (DMSO-d₆) 8,33 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,73 (1H, dd, *J* 1,9, 10,5 Hz), 7,54 (1H, ddd, *J* 0,9, 0,9, 8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 4,23-4,11 (2H, m), 3,72-3,59 (3H, m). LCMS TR 3,00 minutos, (ES⁻) 467 (M-H)⁻, (ES⁺) 469 (M+H)⁺.

EXEMPLO 45**[ELIMINADO]**

EXEMPLO 46**{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-(3-hidroxiazetidín-1-il)-metanona**

Preparado a partir do Intermediário 7 (225 mg, 0,54 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (147 mg, 1,08 mmol), *N*-metilmorfolina (0,16 mL, 1,48 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (208 mg, 1,08 mmol) e hidrocloreto de 3-hidroxiazetidina (120 mg, 1,08 mmol), pelo método do Exemplo 22. Após cromatografia, o *composto do título* foi recristalizado a partir de metanol/éter para dar um pó branco (125 mg, 49%). δ_H (DMSO- d_6) 9,60 (1H, s), 8,35-8,34 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J 1,4, 8,1 Hz), 7,75-7,71 (1H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 5,68 (1H, d, J 6,0 Hz), 4,47-4,44 (1H, m), 4,21-4,16 (2H, m), 3,79-3,74 (2H, m). LCMS TR 3,31 minutos, (ES⁺) 470 (M+H)⁺.

EXEMPLO 47**{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-[(3R)-3-hidroxipirrolidín-1-il]-metanona**

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (*R*)-3-hidroxipirrolidina (63 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. Após cromatografia, o *composto do título* foi liofilizado durante a noite a partir de acetonitrilo/água para dar um pó de cor creme (116 mg, 66%). δ_H (DMSO- d_6) 9,20 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,50-7,47 (1H,

m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,17-7,11 (1H, m), 4,91 (1H, s), 4,22 (1H, s), 3,54-3,30 (3H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 1,90-1,74 (2H, m). LCMS TR 3,18 minutos, (ES⁺) 484 (M+H)⁺.

EXEMPLO 48

{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (*S*)-3-hidroxi-pirrolidina (63 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 47. O composto do título foi obtido como um pó de cor creme (105 mg, 60%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,20 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,50-7,47 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,17-7,11 (1H, m), 4,91 (1H, s), 4,22 (1H, s), 3,54-3,30 (3H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 1,90-1,74 (2H, m). LCMS TR 3,17 minutos, (ES⁺) 484 (M+H)⁺.

EXEMPLO 49

{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[2-(hidroximetil)-piperidin-1-il]-metanona

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e 2-piperidinametanol (83 mg, 0,72 mmol), pelo método do

Exemplo 22. Após cromatografia, o *composto do título* foi recristalizado a partir de EtOAc/hexanos para dar um pó amarelo-pálido (44 mg, 24%). δ_{H} (DMSO- d_6 , 130°C) 8,38 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,83 (1H, dd, J 1,5, 8,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,47 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8,8, 8,8 Hz), 4,30 (1H, s la), 4,21 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,51-3,47 (1H, m), 3,03-2,97 (1H, m), 1,74-1,72 (1H, m), 1,65-1,56 (4H, m), 1,37 (1H, m). LCMS TR 2,86 minutos, (ES^-) 510 (M-H) $^-$, (ES^+) 512 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 50

{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-(3*S*)-3-(hidroximetil)-morfolin-4-il]-metanona

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (3*S*)-3-(hidroximetil)-morfolina (85 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. Após cromatografia, o *composto do título* foi liofilizado durante a noite a partir de acetonitrilo/água para dar um pó de cor creme (81 mg, 44%). δ_{H} (DMSO- d_6 , 120°C) 8,37-8,36 (1H, m), 7,85-7,83 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J 1,8, 10,5 Hz), 7,49-7,47 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 3,99 (1H, m), 3,85 (1H, d, J 11,6 Hz), 3,80-3,77 (1H, m), 3,70-3,67 (1H, m), 3,65-3,56 (2H, m), 3,48-3,45 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,27-3,21 (1H, m). LCMS TR 2,60 minutos, (ES^-) 512 (M-H) $^-$, (ES^+) 514 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 51**Éster de *tert*-butilo do ácido 4-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil) amino] tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxílico**

Preparado a partir do Intermediário 7 (150 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,72 mmol), *N*-metilmorfolina (0,11 mL, 0,99 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (139 mg, 0,72 mmol) e (2*R*)-4-BOC-2-(hidroximetil)piperazina (157 mg, 0,72 mmol), pelo método do Exemplo 22. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO₂, 1:1 hexanos/EtOAc) para dar o *composto do título*, que foi evaporado a partir de éter para dar uma espuma dura, rosa-pálido (95 mg, 43%). δ_H (DMSO-*d*₆, 120°C) 8,53 (1H, s 1a), 8,38-8,37 (1H, m), 7,86-7,84 (1H, m), 7,60 (1H, dd, *J* 1,7, 10,5 Hz), 7,49 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 4,7, 8,0 Hz), 7,19-7,15 (1H, dd, *J* 8,5, 8,7 Hz), 4,52 (1H, s 1a), 4,16 (1H, m), 3,95 (1H, d, *J* 13,5 Hz), 3,88-3,81 (2H, m), 3,49-3,43 (2H, m), 3,14-3,10 (1H, m), 3,02-2,95 (1H, m), 1,43 (9H, s). LCMS TR 2,98 minutos, (ES⁺) 613 (M+H)⁺.

EXEMPLOS 52 E 53**[ELIMINADOS]****EXEMPLO 54****2-[4-({2-[(2-Fluoro-4-iodofenil) amino] tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]etanol**

Preparado a partir do Exemplo 1 (250 mg, 0,56 mmol) e *N*-(2-hidroxietil)piperazina (292 mg, 2,24 mmol) pelo método do Exemplo 5. Após cromatografia (metanol a 5%, diclorometano

a 95%), o composto do título foi obtido como um sólido branco (86 mg, 29%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,13 (1H, s 1a), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,80 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,68 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,49-7,45 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 4,37 (1H, t, J 5,4 Hz), 3,50-3,40 (6H, m), 2,37-2,33 (6H, m). LCMS (ES^+) TR 2,16 minutos, 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 55

3-(1,4-Diazepan-1-ilcarbonil)-N-(2-fluoro-4-iodofenil)tieno[2,3-b]piridin-2-amina

Preparado a partir do Exemplo 1 (250 mg, 0,56 mmol) e homopiperazina (224 mg, 2,24 mmol) pelo método do Exemplo 5. Após cromatografia (metanol a 10-15% em diclorometano), o composto do título foi obtido como um sólido amarelo-pálido (180 mg, 64%). δ_{H} (CDCl_3) 8,99 (1H, s 1a), 8,34 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Hz), 7,47-7,43 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J 8,5, 8,5 Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 4,30-4,10 (1H, m 1a), 3,95-3,80 (1H, m 1a), 3,39-2,86 (6H, m 1a), 2,17-1,77 (3H, m 1a). LCMS (ES^+) TR 2,17 minutos, 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLOS 56 E 57

[ELIMINADOS]

EXEMPLO 58

N-(2-Fluoro-4-iodofenil)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-2-amina

Piperazina (3,90 g, 45,2 mmol) foi dissolvida em tolueno seco (100 mL) sob nitrogénio. A mistura foi colocada num banho de água a 20°C e trimetilalumínio (2,0M em tolueno,

22,6 mL, 45,2 mmol) lentamente adicionado. Após 10 minutos, o Exemplo 1 (4,00 g, 0,56 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida até 100°C sob nitrogênio durante 6 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida numa pasta de sílica (100 g) em clorofórmio (400 mL) e metanol (200 mL). Após agitação durante 10 minutos, permitiu-se que a mistura repousasse durante a noite. A filtração, e concentração do solvente orgânico *in vacuo*, deram material em bruto, que foi purificado por trituração com éter de dietilo (50 mL), filtração e lavagem com éter de dietilo (20 mL). O *composto do título* foi isolado como um sólido amarelo (3,56 g, 82%), que pôde ser usado para química adicional. O sal de diidrocloreto do *composto do título* foi preparado por dissolução da base livre (1,60 g, 3,32 mmol) em diclorometano (30 mL) e metanol (5 mL). HCl em éter (2,0M, 3,34 mL, 6,70 mmol) foi adicionado e a mistura concentrada *in vacuo*. A trituração com éter de dietilo (40 mL) e filtração deram o sal de diidrocloreto do *composto do título* (1,80 g, 98%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,75 (0,25H, s 1a), 9,43 (1,75H, s 1a), 9,30 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Hz), 7,87 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J 1,9, 10,6 Hz), 7,53 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J 8,5, 8,5 Hz), 3,75-3,58 (4H, m), 3,17-3,06 (4H, m). LCMS (ES⁺) TR 2,19 minutos, 483 (M+H)⁺.

EXEMPLO 59

[4-({2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-piperazin-1-il]acetato de etilo

O Exemplo 58 (300 mg, 0,62 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e trietilamina (94 μ L, 0,65 mmol) e cloroacetato de etilo (56 μ L, 0,65 mmol) adicionados. A mistura foi aquecida até ao refluxo durante 12 horas. Após

arrefecimento e particionamento entre diclorometano e água (25 mL cada), a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia (sílica, metanol a 3%, diclorometano a 97%) deu o produto como um óleo, que foi dissolvido em éter de dietilo (5 mL) e concentrado sob elevado vácuo para o *composto do título* como um sólido branco (240 mg, 68%). δ_{H} (CDCl_3) 9,11 (1H, s la), 8,37 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,53-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J 8,4, 8,4 Hz), 7,32-7,28 (1H, m), 4,21 (2H, q, J 7,1 Hz), 3,75-3,61 (4H, m), 3,31 (2H, s), 2,79-2,62 (4H, m), 1,29 (3H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,26 minutos, 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 60

Ácido [4-({2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]acético

O exemplo 59 (213 mg, 0,375 mmol) foi dissolvido em etanol (7 mL) e água (7 mL). Hidróxido de sódio (15,0 mg, 0,375 mmol) foi adicionado e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A liofilização deu o *composto do título* como o seu sal de sódio (200 mg, 99%). δ_{H} (DMSO-d_6) 9,29 (1H, s la), 8,22-8,17 (1H, m la), 7,68 (1H, d la, J 8,0 Hz), 7,56 (1H, d la, J 10,4 Hz), 7,40 (1H, d la, J 8,6 Hz), 7,28-7,20 (1H, m la), 7,07 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Hz), 3,42-3,38 (4H, m), 2,65 (2H, s), 2,37-2,35 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 2,64 minutos, 541 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLOS 61 A 65

[ELIMINADOS]

EXEMPLO 66**{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-
[(2R)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**

A partir do Intermediário 14 (285 mg, 0,66 mmol), trimetilalumínio a 2M em hexano (1,6 mL, 3,30 mmol) e (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (383 mg, 3,30 mmol) pelo método do Exemplo 5, para dar o *composto do título* (17 mg). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,17 (1H, s 1a), 8,37 (1H, dd, J 4,6, 1,3 Hz), 7,78 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J 10,6, 1,8 Hz), 7,46 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J 8,0, 4,6 Hz), 7,05 (1H, t, J 8,5 Hz), 4,10-4,00 (1H, m 1a), 3,33-3,01 (7H, m 1a), 1,90-1,64 (4H, m, 1a). LCMS (ES^+) TR 3,27 minutos, 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLOS 67 A 69**[ELIMINADOS]****EXEMPLO 70****{2-[(2-Fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-3-il}-
[(2R)-2-(hidroximetil)-piperazin-1-il]-metanona**

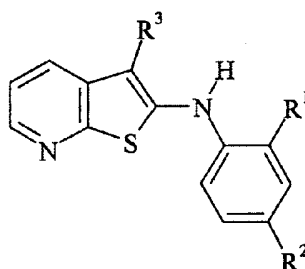
Uma solução do Exemplo 51 (80 mg, 0,13 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com HCl a 4M em 1,4-dioxano (5 mL) e agitada à t.a. durante 3 h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* para dar uma goma amarela, que foi dissolvida em metanol (20 mL) e água (5 mL), depois basificada até pH 11 com hidróxido de amónio aq. a 25%. A solução aquosa foi extraída com DCM (3 x 25 mL), e os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia em coluna (SiO_2 , 95:4:1

DCM/metanol/hidróxido de amónio aq. a 25%) para dar o *composto do título* como uma mistura de 2 rotâmeros, que foram liofilizados durante a noite a partir de acetonitrilo/água para dar um pó de cor creme (63 mg, 94%). δ_{H} (DMSO- d_6 , 120°C, contém rotâmeros) 8,37-8,36 (1H, m), 8,29-8,28 (0,44H, m), 8,33 (0,56H, dd, J 1,4, 8,0 Hz), 7,75 (0,44H, dd, J 1,8, 10,0 Hz), 7,68-7,66 (0,44H, m), 7,58 (0,56H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,48-7,44 (1H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,17-7,13 (0,56H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,74-3,60 (2H, m), 3,10-2,83 (3H, m), 2,76-2,65 (2H, m), 2,60-2,53 (1H, m). LCMS TR 2,07 e 1,95 minutos, (ES⁺) 513 (M+H)⁺.

Lisboa, 05 de Junho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido:



(I)

em que

R^1 representa hidrogénio, halogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa halogénio ou alquilo C_{1-6} ;

R^3 representa $-CONR^bR^c$; e

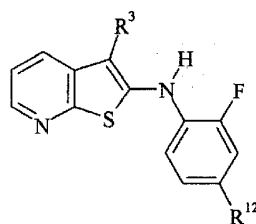
R^b e R^c , quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogénio ao qual eles estão ambos anexados, representam azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo ou homopiperazin-1-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), (amino) (hidroxí)alquilo (C_{1-6}), halogénio, oxo, alquilo C_{2-6} carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6} carbonilo, dialquilo (C_{1-6}) hidrazinilcarbonilo, amino, alquilo C_{1-6} amino, dialquilo (C_{1-6}) -amino, alquilo C_{2-6} carbonilamino, aminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6}

aminocarbonilo, dialquilo(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilo C₁₋₆sulfonilo, alquilo C₁₋₆aminocarbonilalquilo(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆alquilo(C₁₋₆), carboxialquilo(C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆carbonilalquilo(C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆carbonilamino e alcoxi C₂₋₆carbonilamino-alquilo(C₁₋₆).

2. Um composto como reivindicado na reivindicação 1 em que a fração cíclica -NR^bR^c representa azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo ou homopiperidin-1-ilo, qualquer um de cujos grupos pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definidos na reivindicação 1.
3. Um composto como reivindicado na reivindicação 1 ou reivindicação 2 em que a fração cíclica -NR^bR^c está não substituída, ou substituída por um ou dois substituintes como definidos na reivindicação 1.
4. Um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações prévias em que os substituintes na fração cíclica -NR^bR^c são selecionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), hidroxí, hidroxialquilo(C₁₋₆), amino, aminoalquilo(C₁₋₆), carboximetilo, alcoxi C₂₋₆carbonilo, alcoxi C₂₋₆carbonilalquilo(C₁₋₆), dialquilo(C₁₋₆)amino, alcoxi C₂₋₆carbonilamino e alcoxi C₂₋₆carbonilaminoalquilo(C₁₋₆).
5. Um composto como reivindicado na reivindicação 4 em que os substituintes na fração cíclica -NR^bR^c são selecionados de metilo, metoximetilo, hidroxí, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, amino, aminometilo,

carboximetilo, *tert*-butoxicarbonilo,
 etoxycarbonilmetil, dimetilamino, *tert*-
 butoxycarbonilamino e *tert*-butoxicarbonilaminometilo.

6. Um composto como reivindicado na reivindicação 1 em que a fração cíclica $-NR^bR^c$ representa 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-aminoacetidin-1-ilo, 3-(aminometil)acetidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)acetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-(metoxi-metil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(hidroxi-metil)morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxycarbonilmetil)-piperazin-1-ilo ou homopiperazin-1-ilo.
7. Um composto como reivindicado na reivindicação 1 representado pela fórmula (II), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou *N*-óxidos:



(II)

em que

R^{12} representa halogénio; e

R^3 é como definido na reivindicação 1.

8. Um composto como reivindicado na reivindicação 7 em que R^{12} representa bromo ou iodo.
9. Um composto como reivindicado na reivindicação 8 em que R^{12} é iodo.
10. Um composto como reivindicado na reivindicação 1 selecionado dos seguintes:

N-(2-fluoro-4-iodofenil)-3-(morfolin-4-

ilcarbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

N-(2-fluoro-4-iodofenil)-3-[(4-metilpiperazin-1-

il)carbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

[2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il](pirrolidin-1-il)metanona;

éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}piperidin-4-il)-carbâmico;

diidrocloreto de (4-aminopiperidin-1-il)amida do ácido 2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico;

éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}azetidin-3-ilmetil)carbâmico;

[3-((aminometil)azetidin-1-il)]-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*R*)-pirrolidin-3-il)carbâmico;

éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*S*)-pirrolidin-3-il)carbâmico;

éster de *tert*-butilo do ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}azetidin-3-il)-carbâmico;

[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

(3-aminoazetidin-1-il)-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-(3-hidroxiazetidin-1-il)-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[2-(hidroximetil)-piperidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-morfolin-4-il]-metanona;

éster de *tert*-butilo do ácido 4-{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxílico;

2-[4{2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]etanol;

3-[(1,4-diazepan-1-ilcarbonil)-*N*-(2-fluoro-4-iodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina];

N-(2-fluoro-4-iodofenil)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
 [4-({2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-piperazin-1-il]acetato de etilo;
 ácido [4-({2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]acético;
 {2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; e
 {2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-piperazin-1-il]-metanona.

11. Um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, para uso em terapia.
12. Um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, para uso no tratamento e/ou prevenção de condições inflamatórias, autoimunes, cardiovasculares, proliferativas e nociceptivas.
13. Um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, para uso no tratamento e/ou prevenção de condições oncológicas.
14. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou *N*-

óxido, em associação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

15. O uso de um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de condições inflamatórias, autoimunes, cardiovasculares, proliferativas e nociceptivas.
16. O uso de um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou *N*-óxido, para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de condições oncológicas.

Lisboa, 05 de Junho de 2014