



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017027241-5 B1

(22) Data do Depósito: 23/06/2016

(45) Data de Concessão: 26/09/2023

(54) Título: INIBIDORES DE HPK1 E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 495/04; A61K 31/4436; A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/496; (...).

(30) Prioridade Unionista: 25/06/2015 US 62/184,348.

(73) Titular(es): UNIVERSITY HEALTH NETWORK.

(72) Inventor(es): PETER BRENT SAMPSON; NARENDRA KUMAR B. PATEL; HEINZ W. PAULS; SZE-WAN LI; GRACE NG; RADOSLAW LAUFER; YONG LIU; YUNHUI LANG.

(86) Pedido PCT: PCT CA2016050734 de 23/06/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/205942 de 29/12/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/12/2017

(57) Resumo: INIBIDORES DE HPK1 E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESTES. Os compostos de tienopiridinonas de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos. Nestes compostos, um de X1; X2 e X3 é S e os outros dois são independentemente CR, em que R e todas as outras variáveis são como aqui definidas. Verificou-se que os compostos inibem a atividade de HPK1 quinase e têm atividade antitumoral in vivo. Os compostos podem ser efetivamente combinados com veículos farmaceuticamente aceitáveis e também com outras abordagens imunomoduladoras, tais como inibição de pontos de controle ou inibidores de oxidação de triptofano. Fórmula (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE HPK1 E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório U.S. No. 62/184,348, depositado em 25 de junho de 2015. Todos os ensinamentos do pedido acima mencionado são aqui incorporados por referência.

ANTECEDENTES

[002] A quinase progenitora hematopoiética 1 (HPK1) é uma serina/treonina quinase Ste20 restrita às células hematopoiéticas. A atividade da quinase HPK1 pode ser induzida por sinais de ativação gerados por vários receptores de superfície celular diferentes encontrados em células hematopoiéticas após o engate do ligante. O engate de ligante ou reticulação mediada por anticorpos de receptores de células T (TCR), receptor de antígeno de células B (Liou *et al.*, 2000, *Immunity* 12: 399), receptor de fator de crescimento de transformante β (TGF- β R) (Wang *et al.*, 1997, *J. Biol. Chem.* 272: 22771; Zhou *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.* 274: 13133), receptor de eritropoietina (EPOR) (Nagata *et al.*, 1999, *Blood* 93: 3347) e Fas (Chen *et al.*, 1999, *Oncogene* 18: 7370) podem induzir a atividade de HPK1 quinase. Cada receptor utiliza mecanismos de sinalização únicos, mas às vezes sobrepostos, para ativar a HPK1. A HPK1 atua como um modulador negativo das funções das células T e B através das vias AP-1, NF κ B, Erk2 e Fos; por exemplo, HPK1 tem sido envolvido como um regulador negativo da transdução de sinal em células T através de fosforilação e ativação da proteína adaptadora de receptor de células T SLP-76 (Di Bartolo *et al.*, 2007, *J. Exp. Med.* 204:681), que leva à regulação negativa subsequente das vias AP-1 e Erk2. Nas células B, HPK1 regula negativamente a sinalização do receptor de célula B (BCR) através da fosforilação do parólogo SLP-76, BLINK (Wang *et al.*, 2012, *J. Biol. Chem.*

287:11037).

[003] Assim, HPK1 é agora visionado como um alvo possível para a invenção terapêutica. Por exemplo, foi reportado que HPK1 pode ser um novo alvo para imunoterapia do câncer (Sawasdikosol *et al.*, *Immunol Res.* 2012 Dec;54(1-3):262-5). Especificamente, o rompimento direcionado dos alelos de HPK1 confere às células T uma produção elevada de citocina Th1 em resposta ao engate de TCR. As células T HPK1 (-/-) se proliferam mais rapidamente do que a contra-parte tipo-selvagem combinada com haplotipo e são resistentes à supressão mediada por prostaglandina E2 (PGE(2)). Mais surpreendentemente, os camundongos que receberam transferência adotiva de células T HPK1 (-/-) se tornaram resistentes ao crescimento de tumor pulmonar. Além disso, a perda de HPK1 das células dendríticas (DCs) dota as mesmas com capacidade de apresentação de antígeno superior, permitindo que DCs HPK1 (-/-) induzam uma resposta imunológica antitumoral mais potente quando usados como uma vacina contra o câncer.

[004] Quando avaliando se um inibidor de molécula pequeno de HPK1 capturaria o fenótipo de camundongos com rompimento direcionado do gene, é importante considerar os papéis não catalíticos da proteína. Em particular, embora o HPK1 completo possa promover a ativação mediada por TCR do potencializador de cadeia leve capa do fator nuclear da via das células B ativadas (NF- κ B), o produto de clivagem cataliticamente inativo HPK1-C pode suprimir a ativação de NF- κ B na re-estimulação de TCR, levando à morte celular induzida por ativação (AICD) (Brenner *et al.*, *EMBO J.* 2005, 24:4279). Tomando junto os papéis catalíticos e não catalíticos de HPK1, é possível que o bloqueio da atividade HPK1 quinase com um inibidor de molécula pequena pode promover a ativação das células B e T, levando à superior imunidade antitumoral, embora ainda facilitando AICD, ajudando a

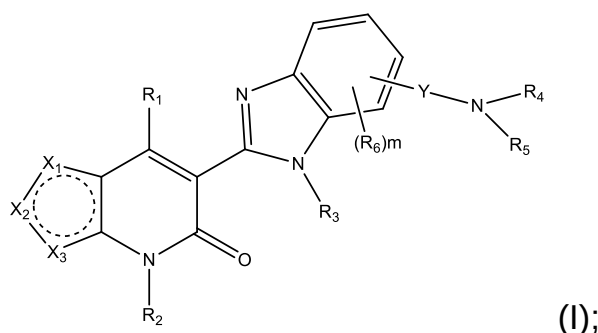
manter a tolerância imunológica periférica. Os efeitos exatos de um inibidor de HPK1 se originariam testando em modelos de câncer em camundongos, como xenoinxertos de tumor singeneicos. Dado que o HPK1 não é expresso em qualquer um dos órgãos principais, fora do sistema hematopoiético, é menos provável que um inibidor de atividade de HPK1 quinase cause qualquer efeito lateral grave.

[005] Tendo em vista o acima exposto, há uma necessidade na técnica para novos compostos que podem inibir HPK1.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] O requerente descobriu agora que certos compostos de tienopiridinona são inibidores de HPK1 (ver Exemplo B). Eles também têm atividades inibitórias contra FLT3 e LCK (ver Exemplo C). Além disso, demonstrou-se que certos compostos de tienopiridinona como inibidores de HPK1 isoladamente e em combinação com anticorpos anti-PD-1 são eficazes em modelos pré-clínicos com certos tipos de células cancerígenas (ver Exemplo E). As terapias de combinação particulares aqui divulgadas demonstram atividade biológica surpreendente com efeitos anticancerígenos significativos. Especificamente, com a combinação de inibidores de HPK1 e anticorpos anti-PD-1, respostas significativas após bloqueio de PD-1/PD-L1 já foram demonstradas em carcinoma de cólon CT26.WT. Com base nestas descobertas, os compostos de tienopiridinona, as suas composições farmacêuticas e os métodos de utilização dos mesmos são aqui descritos.

[007] Uma modalidade da invenção é um composto representado pela Fórmula estrutural (I):



[008] ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os valores para cada uma das variáveis são fornecidos abaixo.

[009] Outra modalidade da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável e um composto representado pela Fórmula estrutural (I) descrita acima ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0010] Outra modalidade da invenção é um método de tratamento de um indivíduo com uma doença que pode ser regulada por HPK1 compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula estrutural (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0011] Outra modalidade da invenção é um método de inibição da atividade de HPK1 em um indivíduo que necessita de inibição da atividade de HPK1, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula estrutural (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0012] Outra modalidade da invenção é um composto representado pela Fórmula estrutural (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para uso em terapia. Em algumas modalidades, a terapia é para o tratamento de um indivíduo com câncer. Alternativamente, a terapia é para inibir a atividade de HPK1 em um indivíduo que precisa de inibição da atividade de HPK1.

[0013] Outra modalidade da invenção é o uso de um composto representado pela Fórmula estrutural (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um indivíduo com câncer.

[0014] Outra modalidade da invenção o uso de um composto representado por Fórmulas Estruturais (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para inibir a atividade de HPK1 em um indivíduo que precisa de inibição da atividade

de de HPK1.

[0015] A presente invenção é também dirigida a um método de tratamento de um indivíduo com câncer, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de HPK1 (por exemplo, um composto representado pela Fórmula estrutural (I)), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um segundo tratamento eficaz contra o câncer (por exemplo, um agente quimioterápico, um agente terapêutico direcionado, radiação ou cirurgia). Em um exemplo, o segundo tratamento anticâncer é um inibidor de PD-1.

[0016] A presente invenção é também dirigida a um método de tratamento de um indivíduo com câncer, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um inibidor de HPK1 (por exemplo, um composto representado pela Fórmula estrutural (I)), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um agente imunomodulador tal como um inibidor do ponto de controle (por exemplo, anticorpo anti-PD-1, anticorpo anti-CTLA4 ou anticorpo anti-PD-L1) ou um inibidor da oxidação do triptofano (por exemplo, inibidor de IDO1, IDO2 ou TDO2). Em um exemplo, o agente imunomodulador é anticorpo anti-PD-1.

[0017] Em uma modalidade, a presente invenção proporciona ainda a utilização de um inibidor de HPK1 (por exemplo, um composto representado pela Fórmula estrutural (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um indivíduo com câncer, em combinação com um inibidor de PD-1, como nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C ou MEDI4736. De preferência, o inibidor de PD-1 é nivolumab. Alternativamente, o inibidor de PD-1 é pembrolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é anticorpo anti-PD1.

[0018] Em uma alternativa, o inibidor de HPK1 é administrado com uma quantidade eficaz de uma ou mais outras terapias anticâncer, e

de preferência em combinação com inibidor de PD-1.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

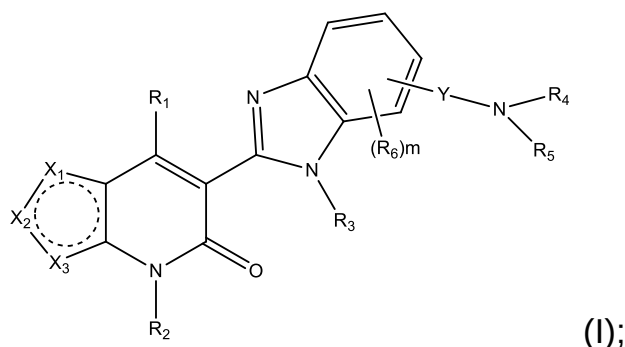
[0019] A Figura 1 mostra o efeito inibitório do composto exemplar A30 contra a fosforilação de serina 376 de SLP-76 em células Jurkat E6.1 estimuladas com α -CD3.

[0020] A Figura 2 é um gráfico que ilustra a percentagem de inibição do crescimento tumoral após a administração do composto A1 sozinho e em combinação com um anticorpo anti-PD1.

[0021] A Figura 3 mostra o efeito do composto exemplar A30 no modelo de progressão da doença EAE.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022] Em uma primeira modalidade, a invenção é dirigida a um composto representado pela Fórmula (I):



[0023] ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

[0024] um de X_1 , X_2 , e X_3 é S, os outros dois são, cada um, independentemente, CR, em que R é -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, (C₁-C₆)alquil opcionalmente substituída, (C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído, -(CH₂)_n(C₃-C₁₀)cicloalquil opcionalmente substituída, -(CH₂)_n-3-7 membros heterociclila monocíclica opcionalmente substituído, -(CH₂)_nfenil opcionalmente substituída, heteroarila monocíclica de -(CH₂)_n-5-7 membros, (C₆-C₁₂)cicloalquil -(CH₂)_n-ponte opcionalmente substituído, heterociclila em ponte de -(CH₂)_n-6-12 membros opcionalmente substituído, heteroarila bicíclica de -(CH₂)_n-7-12 membros opcionalmente substituído, ou heteroarila bicíclica -(CH₂)_n-7-12 membros

opcionalmente substituído;

[0025] Y é uma ligação, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0026] R_1 é $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ou $-\text{OR}^{a1}$;

[0027] R^a para cada ocorrência é, independentemente, $-\text{H}$, (C_1-C_6) alquil opcionalmente substituída, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquil opcionalmente substituída, heterociclil $-(\text{CH}_2)_n$ -3-10 membros opcionalmente substituído, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril opcionalmente substituída, heteroaril $-(\text{CH}_2)_n$ -5-10 membros opcionalmente substituído, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ cicloalquil $-(\text{CH}_2)_n$ -ponte opcionalmente substituído, ou heterociclila em ponte $-(\text{CH}_2)_n$ -6-12 membros opcionalmente substituído;

[0028] R^b para cada ocorrência é, independentemente, $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil; ou,

[0029] R^a e R^b , juntos com o nitrogênio ao qual são ligados, formam $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ heterociclil opcionalmente substituída;

[0030] R^{a1} para cada ocorrência é, independentemente, $-\text{H}$, (C_1-C_6) alquil opcionalmente substituída, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquil opcionalmente substituída, heterociclil 3-10 membros opcionalmente substituído, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril opcionalmente substituída, ou 3-10 membros heteroaril opcionalmente substituída; ou

[0031] R_2 e R_3 são, cada um, independentemente, $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil;

[0032] R_4 e R_5 são, cada um, independentemente, $-\text{H}$, (C_1-C_6) alquil opcionalmente substituída, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquil opcionalmente substituída, heterociclil 3-10 membros opcionalmente substituído, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril opcionalmente substituída, heteroaril 5-10 membros opcionalmente substituído, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ cicloalquila em ponte opcionalmente substituído, ou heterociclila de 6-12 membros em ponte opcionalmente substituído; ou

[0033] R_4 e R_5 , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, forma heterociclil 4-10 membros opcionalmente substituído, heteroaril 5-10

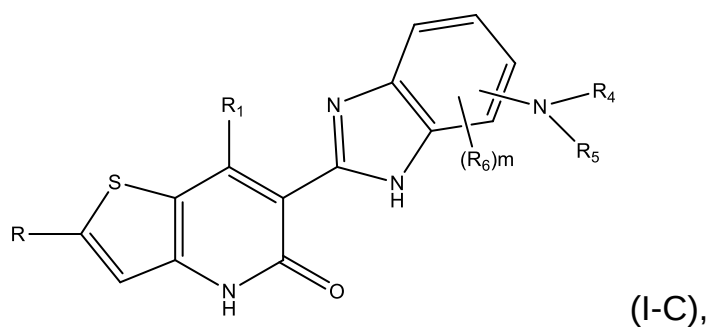
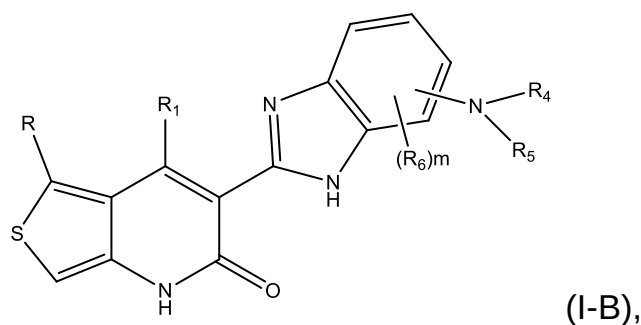
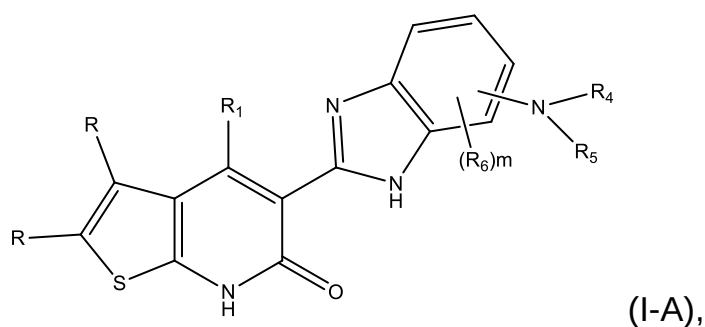
membros opcionalmente substituído, ou heterociclil 6-12 membros em ponte opcionalmente substituído;

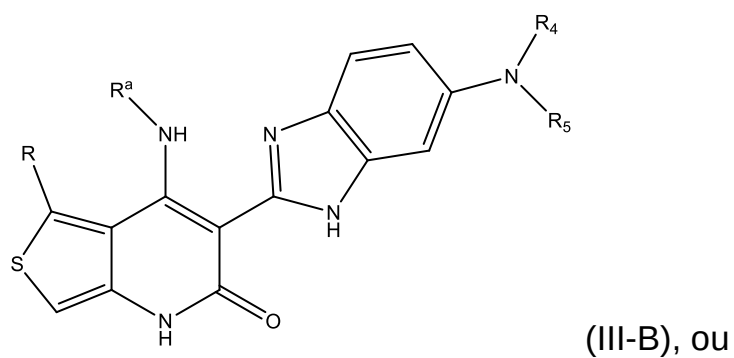
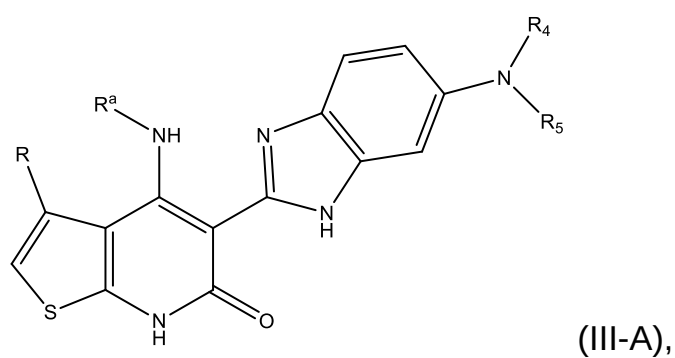
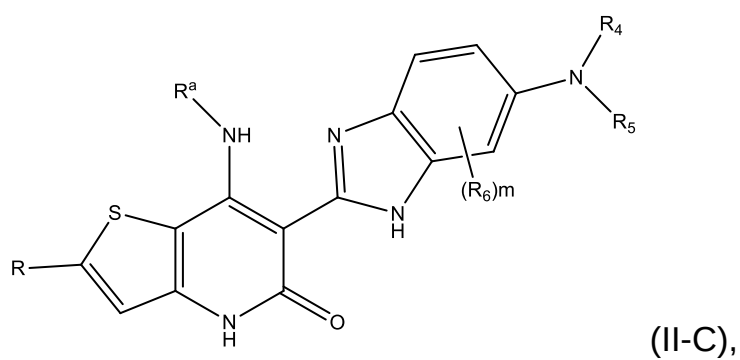
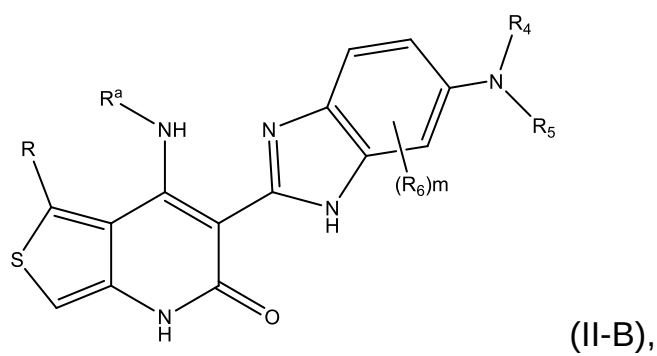
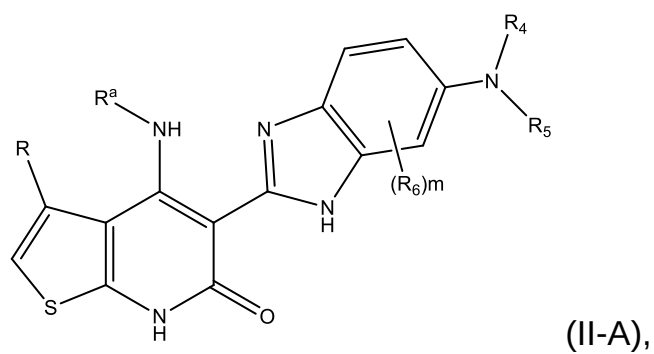
[0034] R_6 para cada ocorrência é, independentemente, -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₆)alquila, -(C₁-C₆)haloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, (C₃-C₆)cicloalquila, -(C₁-C₆)alcóxi, -(C₁-C₆)haloalcóxi, -(C₁-C₆)alquilen-OH, ou -(C₁-C₆)alquilen-NH₂;

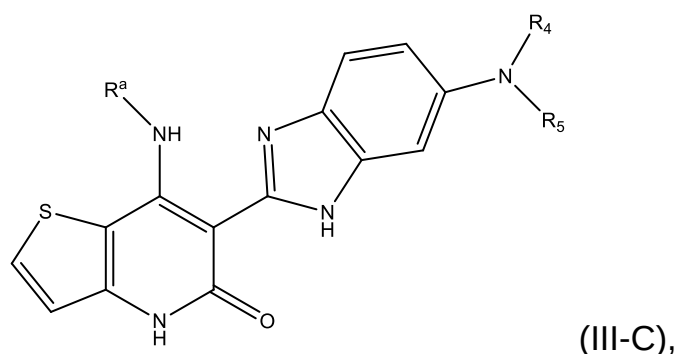
[0035] m é 0, 1, 2, ou 3; e

[0036] n é 0, 1 ou 2.

[0037] Em uma segunda modalidade, a invenção fornece um composto representado por uma fórmula estrutural (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C):







[0038] ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os valores das variáveis em Fórmulas Estruturais (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), e (III-A)-(III-C) são como descritos para a fórmula estrutural (I).

[0039] Em uma terceira modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R_4 e R_5 , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam heterociclila monocíclica de 4-7 membros ou heterociclila em ponte de 6-12 membros, em que o heterociclila monocíclica de 4-7 membros ou heterociclila em ponte de 6-12 membros é opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, -(C₁-C₄)alcóxi, -(C₁-C₄)haloalcóxi, -(C₁-C₄)alquilen-OH, ou -(C₁-C₄)alquilen-NH₂. Valores para o restante das variáveis são como descritos para a fórmula estrutural (I).

[0040] Em uma quarta modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R^a para cada ocorrência é, independentemente, -H, -(C₁-C₆)alquila, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cicloalquila, heterociclila monocíclica -(CH₂)_n-4-7 membros, (C₆-C₁₂)cicloalquil-(CH₂)_n-ponte, heteroaril -(CH₂)_n-5-10 membros opcionalmente substituído; ou -(CH₂)_n-6-12 membros heterociclila em ponte, em que -(C₁-C₆)alquila, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cicloalquila, heterociclila monocíclica de -(CH₂)_n-4-7 membros, (C₆-C₁₂)cicloalquil-(CH₂)_n-ponte, heteroaril -(CH₂)_n-5-10 membros, ou heterociclil -(CH₂)_n-6-12 membros em ponte, é opcionalmente substituído

com 1-3 grupos selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, -(C₁-C₄)alcóxi, -(C₁-C₄)haloalcóxi, -(C₁-C₄)alquilen-OH, ou -(C₁-C₄)alquilen-NH₂, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou na terceira modalidade.

[0041] Em uma quinta modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R é H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, -(C₁-C₄)alcóxi, -(C₁-C₄)alquilen-OH ou heterociclila monocíclica de 4-7 membros opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, ou -(C₁-C₄)alcóxi, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I) ou na terceira ou quarta modalidade.

[0042] Em uma sexta modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R₄ e R₅, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam -N-alkil-piperazinila ou morfolinila, em que o piperazinila ou morfolinil é opcionalmente substituído com 1-2 grupos selecionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, ou -(C₁-C₄)alcóxi, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I), ou na terceira, quarta, ou quinta modalidade.

[0043] Em uma sétima modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R^a para cada ocorrência é, independentemente, -H, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquila, -(CH₂)_n-3-6 membros heterociclila, em que o -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquila ou heterociclil -(CH₂)_n-3-6 membros é opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₄)alquila, ou -(C₁-C₄)alcoxi; e n é 0 ou 1,

e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I), ou na terceira, quarta, quinta ou sexta modalidade.

[0044] Em uma oitava modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R é H, $-(C_1-C_4)$ alquila, $-(C_1-C_4)$ alcóxi, N-piperazinil opcionalmente substituída com $-CO_2-(C_1-C_4)$ alquila, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I), ou na terceira, quarta, quinta, sexta, ou sétima modalidade. Alternativamente, R é H.

[0045] Em uma nona modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R_4 e R_5 , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, forma $-N$ -metil-piperazinila ou morfolinila, ambos dos quais são opcionalmente substituídos com um ou dois metila, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I), ou na terceira, quarta, quinta, sexta, sétima, ou oitava modalidade.

[0046] Em uma décima modalidade, a invenção fornece um composto representado pela fórmula estrutural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), ou (III-A)-(III-C), em que R^a para cada ocorrência é, independentemente, $-H$; $-(C_3-C_6)$ cicloalquil opcionalmente substituída com $-OH$; $-(CH_2)_n$ -tetra-hidro-2H-pirano; morfolinil; piperidinil opcionalmente substituída com $-F$, $-OH$ ou metil; ou tetra-hidrofuran; e n é 0 or 1, e valores para o restante das variáveis são como descrito acima para a fórmula estrutural (I), ou na terceira, quarta, quinta, sexta, sétima, oitava ou nona modalidade.

[0047] A invenção também inclui os compostos representados por estrutura e/ou descritos pelo nome na Exemplificação. A invenção inclui ambas a forma neutra (base livre) destes compostos bem como os

seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os tratamentos com e/ou as utilizações destes compostos incluem a forma neutra destes compostos bem como os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0048] O termo "alquila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior, como "alcóxi" ou "haloalquila" e similares, significa radical hidrocarboneto monovalente alifático ou de cadeia linear alifática saturado. Salvo especificação em contrário, um grupo alquila tem tipicamente 1-6 átomos de carbono, ou seja, (C₁-C₆)alquila. Tal como aqui utilizado, um grupo "(C₁-C₆)alquila" significa um radical com 1 a 6 átomos de carbono em uma disposição linear ou ramificada. Exemplos incluem metila, etila, n-propila, *iso*-propil etc.

[0049] "Alcóxi" significa um radical de alquila ligada através de um átomo de ligação de oxigênio, representado por -O-alquila. Por exemplo, "(C₁-C₄)alcóxi" inclui metóxi, etóxi, propóxi, e butóxi.

[0050] Os termos "haloalquila" e "haloalcóxi" significam alquila ou alcóxi, conforme o caso, substituídos por um ou mais átomos de halogênio. O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I. De preferência, o halogênio em um haloalquila ou haloalcóxi é F.

[0051] "Alquenila" significa radical hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear contendo pelo menos uma ligação dupla. Alquenila pode ser mono ou poli-insaturada, e pode existir na configuração E ou Z. Salvo especificação em contrário, um grupo alquenila tipicamente tem 2-6 átomos de carbono, isto é, (C₂-C₆)alquenila. Por exemplo, "(C₂-C₆)alquenila" significa um radical com 2 a 6 átomos de carbono em um arranjo linear ou ramificado.

[0052] "Alquinila" significa radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla. Salvo especificação em contrário, um grupo alquenil tipicamente tem 2-6 átomos de carbono, isto é, (C₂-C₆)alquinila. Por exemplo, "(C₂-C₆)alquinila" significa um radical com 2 a 6 átomos de carbono em um

arranjo linear ou ramificado.

[0053] "Cicloalquila" significa um radical hidrocarboneto cíclico alifático saturado, contendo tipicamente de 3 a 8 átomos de carbono do anel, isto é, (C₃-C₈)cicloalquila. (C₃-C₈) cicloalquil inclui, mas não está limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptil e ciclooctila.

[0054] Tal como aqui utilizado, o termo "ponte" utilizado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "cicloalquila em ponte" ou "heterociclila em ponte" se refere a um sistema de anel que inclui dois anéis que compartilham pelo menos três átomos de anel adjacentes. O cicloalquil com ponte tipicamente contém 6 a 12 átomos de carbono no anel. Heterociclila em ponte tem tipicamente 6 a 12 átomos de anel selecionados de carbono e pelo menos um heteroátomo (tipicamente 1 a 4, mais tipicamente 1 ou 2) (por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre).

[0055] O termo "arila" utilizado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "arilalquila", "arilalcóxi", ou "ariloxialquila", significa um anel carbocíclico aromático. Ele também inclui um anel fenil fundido com um grupo cicloalquila. O termo "arila" pode ser utilizado de forma intercambiável com os termos "anel arila", "anel carbocíclico aromático", "grupo arila" e "grupo carbocíclico aromático". Um grupo arila tipicamente tem de seis a catorze átomos no anel. Exemplos incluem fenila, naftila, antracenila, 1,2-di-hidronaftila, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, fluorenila, indanila, indenil e semelhantes. Um "grupo arila substituído" é substituído em qualquer um ou mais átomos do anel substituíveis, que é um átomo de carbono do anel ligado a um hidrogênio.

[0056] O termo "heteroarila", "heteroaromático", "anel heteroarila", "grupo heteroarila", "anel heteroaromático" e "grupo heteroaromático", são usados de modo intercambiável aqui. Heteroarila" quando utilizado

sozinho ou como parte de uma porção maior como em "heteroarilalquila" ou "heteroarilalcóxi", se refere aos grupos de anel aromáticos com cinco a catorze átomos no anel selecionados a partir de carbono e pelo menos um (tipicamente 1 a 4, mais tipicamente 1 ou 2) heteroátomo (por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre). "Heteroarila" inclui anéis monocíclicos e anéis policíclicos em que um anel heteroaromático monocíclico é fundido com um ou mais anéis arila, heterociclila ou heteroaromáticos. Como tal, "heteroarila de 5 a 14 membros" inclui sistemas de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico.

[0057] Exemplos de grupos heteroarila monocíclicas de 5-6 membros incluem furanila (por *exemplo*, 2-furanila, 3-furanila), imidazolila (por *exemplo*, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila), isoxazolila (por *exemplo*, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila), oxadiazolila (por *exemplo*, 2-oxadiazolila, 5-oxadiazolila), oxazolila (por *exemplo*, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila), pirazolila (por *exemplo*, 3-pirazolila, 4-pirazolila), pirrolila (por *exemplo*, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila), piridila (por *exemplo*, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirimidinila (por *exemplo*, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila), piridazinila (por *exemplo*, 3-piridazinila), tiazolila (por *exemplo*, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila), isotiazolila, triazolila (por *exemplo*, 2-triazolila, 5-triazolila), tetrazolila (por *exemplo*, tetrazolila), e tienila (por *exemplo*, 2-tienila, 3-tienil). Exemplos de grupos heteroaril aromático policíclico incluem carbazolila, benzimidazolila, benzotienila, benzofuranila, isobenzofuranila, indolila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, indazolila, isoindolila, acridinila, ou benzisoxazolila. Um "grupo heteroaril substituído" é substituído em qualquer um ou mais átomos no anel substituíveis, que é um átomo de carbono no anel ou átomo de nitrogênio no anel ligado a um hidrogênio.

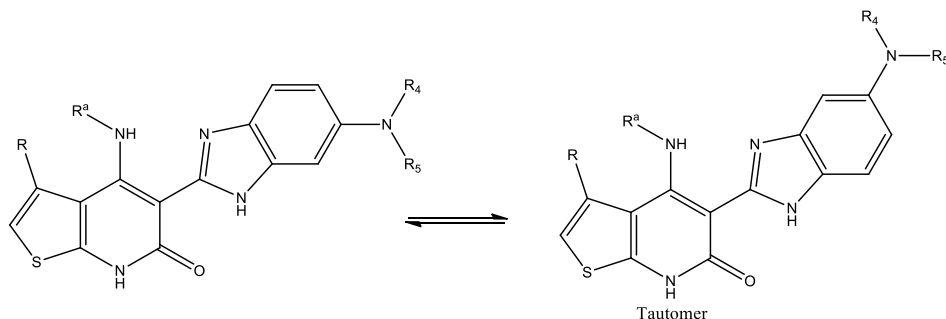
[0058] "Heterociclila" significa um radical de anel de 3-12 membros não aromático saturado ou insaturado que contém opcionalmente

uma ou mais ligações duplas. Pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, ou fundido. O heterocicloalquil contém 1 a 4 heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, selecionados de N, O ou S. O anel de heterociclilo contém opcionalmente uma ou mais ligações duplas e/ou é opcionalmente fundido com um ou mais anéis aromáticos (*por exemplo*, anel fenila). O termo "heterociclila" destina-se a incluir todas as formas isoméricas possíveis. Exemplos de heterocicloalquila incluem, mas não estão limitados a azetidinila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, hidantoinila, valerolactamila, oxiranila, oxetanila, di-hidroimidazol, di-hidrofuranila, di-hidropiranoila, di-hidropiridinila, di-hidropirimidinila, di-hidrotienila, di-hidrotiofenila, di-hidrotiopiranoila, tetra-hidroimidazol, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranoila, tetra-hidrotienila, tetra-hidropiridinila, tetra-hidropirimidinila, tetra-hidrotiofenila, e tetra-hidrotiopiranoila. Exemplos de grupos heterocicloalquil policíclico incluem di-hidroindolila, di-hidroisoindolila, di-hidrobenzimidazolila, di-hidrobenzotienila, di-hidrobenzofuranila, di-hidroisobenzofuranila, di-hidrobenzotriazolila, di-hidrobenzotiazolila, di-hidrobenzoxazolila, di-hidroquinolinila, tetra-hidroquinolinila, di-hidroisoquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, di-hidroindazolila, di-hidroacridinila, tetra-hidroacridinila, di-hidrobenzisoxazolila, cromano, cromeno, isocromano e isocromeno.

[0059] Alguns dos compostos aqui descritos podem existir em várias formas estereoisoméricas ou tautoméricas. Os estereoisômeros são compostos que diferem apenas no seu arranjo espacial. Quando um composto divulgado é nomeado ou representado por estrutura sem indicar a estereoquímica, entende-se que o nome ou estrutura engloba todos os possíveis estereoisômeros, isômeros geométricos, incluindo isômeros estéreos ou geométricos essencialmente puros, bem como sua combinação.

[0060] Em certos casos existem formas tautoméricas dos compos-

tos divulgados, tais como as estruturas tautoméricas mostradas abaixo:



[0061] Deve ser entendido que quando um composto aqui é representado por uma fórmula estrutural ou designado por um nome químico aqui mencionado, todas as outras formas tautoméricas que podem existir para o composto são abrangidas pela fórmula estrutural.

[0062] Alguns dos compostos descritos podem existir em várias formas estereoisoméricas. Os estereoisômeros são compostos que diferem apenas em seus arranjos espaciais. Os enantiômeros são pares de estereoisômeros cujas imagens espelhadas não são superponíveis, mais comumente porque contêm um átomo de carbono assimetricamente substituído que atua como um centro quiral. "Enantiômero" significa um de um par de moléculas que são imagens espelhadas umas das outras e não são superponíveis. Os diastereoisômeros são estereoisômeros que contêm dois ou mais átomos de carbono substituídos assimetricamente. "Isômeros geométricos" são estereoisômeros que diferem na orientação dos átomos substituintes em relação a uma ligação dupla de carbono-carbono, a um anel de carbociclila ou a um sistema bicíclico em ponte.

[0063] Quando um isômero geométrico é representado por nome ou estrutura, deve entender-se que a pureza isomérica geométrica do isômero geométrico nomeado ou representado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% puro por peso. A pureza isomérica geométrica é determinada dividindo o peso do isômero geométrico nomeado ou representado na mistura pelo peso total de todos os isô-

meros geométricos na mistura.

[0064] Quando a estereoquímica de um composto divulgado é nomeada ou descrita por estrutura, o estereoisômero nomeado ou representado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% em peso puro em relação a todos os outros estereoisômeros. O percentual em peso puro em relação a todos os outros estereoisômeros é a proporção do peso de um estereoisômero sobre o peso dos outros estereoisômeros. Quando um único enantiômero é nomeado ou representado por estrutura, o enantiômero nomeado ou designado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% em peso, opticamente puro (também conhecido como "enantiomericamente puro"). O percentual de pureza óptica em peso é a proporção em peso do enantiômero sobre o peso do enantiômero mais o peso do seu isômero óptico.

[0065] Quando a estereoquímica de um composto divulgado é nomeada ou representada por estrutura, e a estrutura nomeada ou representada engloba mais de um estereoisômero (*por exemplo*, como em um par diastereoisomérico), deve ser entendido que um dos estereoisômeros abrangidos ou qualquer mistura dos estereoisômeros abrangidos estão incluídos. Deve ser ainda entendido que a pureza estereoisomérica dos estereoisômeros nomeada ou representada pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% em peso puro em relação a todos os outros estereoisômeros. A pureza estereoisomérica neste caso é determinada dividindo o peso total na mistura dos estereoisômeros abrangidos pelo nome ou estrutura pelo peso total na mistura de todos os estereoisômeros.

[0066] Quando um composto divulgado é designado ou representado por estrutura sem indicar a estereoquímica, e o composto tem um centro quiral, deve entender-se que o nome ou a estrutura engloba um enantiômero de composto livre do isômero óptico correspondente, uma mistura racêmica do composto e as misturas enriquecidas em um

enantiômero em relação ao seu isômero óptico correspondente.

[0067] Quando um composto divulgado é nomeado ou representado por estrutura sem indicar a estereoquímica e *por exemplo*, o composto tem pelo menos dois centros quirais, deve entender-se que o nome ou estrutura engloba um estereoisômero isento de outros estereoisômeros, misturas de estereoisômeros e misturas de estereoisômeros em que um ou mais estereoisômeros são enriquecidos em relação aos outros estereoisômeros. Por exemplo, o nome ou a estrutura podem abranger um estereoisômero isento de outros diastereoisômeros, misturas de estereoisômeros e misturas de estereoisômeros em que um ou mais diastereoisômeros são enriquecidos em relação aos outros diastereoisômeros.

[0068] As misturas enantioméricas e diastereoisoméricas podem ser resolvidas nos seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes por métodos bem conhecidos, tais como cromatografia gasosa em fase quiral, cromatografia líquida de alta eficiência em fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sal quiral ou cristalização do composto em um solvente quiral. Os enantiômeros e os diastereoisômeros também podem ser obtidos a partir de intermediários, reagentes e catalisadores diastereoisomericamente ou enantiomericamente puros por métodos sintéticos assimétricos bem conhecidos.

[0069] Incluídos nos presentes ensinamentos estão os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos aqui divulgados. Os compostos divulgados têm grupos de amina básicos e, portanto, podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com um ou mais ácidos farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos aqui descritos incluem sais de ácidos inorgânicos (tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico) e de ácidos orgânicos (tais como ácido acético, ácidos benzenossulfônico, benzoico, etanossulfônico, ácido

metanossulfônico, succínico e trifluoroacético). Os compostos dos presentes ensinamentos com grupos ácidos tais como ácidos carboxílicos podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com uma base farmaceuticamente aceitável. Os sais básicos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos (tais como sais de sódio e potássio) e sais de metais alcalino-terrosos (tais como sais de magnésio e cálcio). Os compostos com um grupo amônio quaternário também contêm um contra-ânion tal como cloreto, brometo, iodeto, acetato, perclorato e semelhantes. Outros exemplos de tais sais incluem cloridratos, bromitados, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, acetatos, succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos como o ácido glutâmico.

[0070] Os compostos aqui descritos podem inibir HPK1. Assim, geralmente, os compostos aqui descritos são úteis no tratamento de doenças ou condições associadas a tais quinases.

[0071] Em uma modalidade, os compostos aqui descritos são inibidores de HPK1 e são úteis para o tratamento de doenças, tais como câncer, associadas a tais quinases.

[0072] Outro aspecto dos presentes ensinamentos se refere a um método de tratamento de um indivíduo com câncer compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito. Em uma modalidade, os compostos aqui descritos inibem o crescimento de um tumor.

[0073] Os cânceres que podem ser tratados (incluindo a redução da probabilidade de recorrência) pelos métodos dos presentes ensinamentos incluem câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer uterino, câncer de próstata, leucemias, linfomas, câncer de cérebro (incluindo glioblastoma multiforme e neuroblastoma), câncer de cabeça e pescoço, câncer de pâncreas, melanoma, carcinoma hepatocelular, câncer renal e sarcomas de tecidos

moles. Em uma modalidade, o câncer é câncer de mama, câncer de cólon e câncer de ovário. Em uma modalidade, o câncer é selecionado de leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, câncer de mama, câncer de cérebro, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma pulmonar, melanoma metastático, câncer de pâncreas, câncer de próstata, câncer de ovário e câncer renal. Em uma modalidade, o câncer é câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer de cérebro, neuroblastoma, câncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme ou câncer de ovário. Em outra modalidade, o câncer é câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de cólon, câncer cerebral, neuroblastoma, câncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme ou câncer de ovário. Em ainda outra modalidade, o câncer é câncer de mama, câncer de cólon e câncer de pulmão. Em outra modalidade, o câncer é um câncer de mama. Em ainda outra modalidade, o câncer é um câncer de mama sub-tipo basal ou um câncer de mama do tipo sub-tipo luminal B. Em ainda outra modalidade, o câncer é um câncer de mama sub-tipo basal. Em ainda outra modalidade, o câncer de mama de sub-tipo basal é o câncer de mama negativo a ER (receptor de estrogênio), HER2 e PR (receptor de progesterona). Em ainda outra modalidade, o câncer é um câncer de tecido mole. Um "câncer de tecido mole" é um termo reconhecido pela técnica que abrange tumores derivados de qualquer tecido mole do corpo. Tais tecidos moles se conectam, suportam ou circundam várias estruturas e órgãos do corpo, incluindo, entre outros, músculo liso, músculo esquelético, tendões, tecidos fibrosos, tecido adiposo, vasos sanguíneos e linfáticos, tecido perivascular, nervos, células mesenquimais e tecidos sinoviais. Assim, os cânceres de tecidos moles podem ser de tecido adiposo, tecido muscular, tecido nervoso, tecido articular, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e tecidos fibrosos. Os cânceres de tecidos moles podem ser benignos ou malignos.

nos. Geralmente, os cânceres malignos dos tecidos moles são referidos como sarcomas, sarcomas de tecido mole. Existem muitos tipos de tumores de tecidos moles, incluindo lipoma, lipoblastoma, hibernoma, lipossarcoma, leiomioma, leiomiossarcoma, rabdomioma, rabdomiossarcoma, neurofibroma, schwannoma (neurilemoma), neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, sarcoma neurogênico, tenossinovite nodular, sarcoma sinovial, hemangioma, tumor de glomus, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, angiossarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangioma, fibroma, elastofibroma, fibromatose superficial, histiocitoma fibroso, fibrossarcoma, fibromatose, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), histiocitoma fibroso maligno (MFH), mixoma, tumor de células granulares, mesentimenomas malignos, sarcoma de partes moles alveolares, sarcoma epitelial, sarcoma de células claras e tumor das células pequenas desmoplásicas. Em uma modalidade particular, o câncer de tecidos moles é um sarcoma selecionado do grupo que consiste em fibrossarcoma, um sarcoma gastrointestinal, um leiomiossarcoma, um lipossarcoma não diferenciado, um lipossarcoma pleomórfico, um histiocitoma fibroso maligno, um sarcoma de células redondas e um sarcoma sinovial.

[0074] Os presentes ensinamentos também proporcionam métodos para tratar um indivíduo com uma doença compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula estrutural (I) em combinação com uma terapia imunomoduladora efetiva (também referida como imunoterapia). A imunoterapia é o tratamento da doença ao usar um agente imunomodulador para induzir, melhorar ou reprimir uma resposta imunológica. As imunoterapias projetadas para induzir ou amplificar uma resposta imunológica são classificadas como imunoterapias de ativação, enquanto as imunoterapias que reduzem ou reprimem são classificadas como imunoterapias de supressão. A doença aqui descrita é um câncer.

[0075] As terapias imunomoduladoras, usadas sozinhas ou em abordagens combinadas, incluem i) inibidores do bloqueio do ponto de controle imunológico, incluindo, entre outros, anticorpos anti-CTLA4 (proteína associada a linfócito T citotóxico 4) (por exemplo Ipilimumab), agentes que perturbam a interação PD-1/PD-L1 e PD-L2, por exemplo Nivolumab (Opdivo - Bristol Myers Squibb), Pembrolizumab (Keytruda, KM-3475, Merck), Pidilizumab (CT-011, Cure Tech), BMS 936559 (BMS) e MPDL3280A (Roche); e outros receptores inibidores da resposta imunológica, por exemplo, anti-CD47; ii) terapias baseadas em células (incluindo, entre outros, terapia de célula dendrítica (por exemplo, Sipuleucel T (Provenge) e terapias adotivas de células T, iii) estratégias de vacinação; iv) terapia com células T adotivas; v) agentes que previnem a inibição metabólica da resposta imunológica, incluindo inibidores da indoleamina 2, 3-dioxigenase (por exemplo INCB024360 (Incyte), 1-metil-D-triptofano, indoximod (NewLink Genetics)) ou arginase; e vi) terapia baseada em citocinas, por exemplo, interferons (em particular interferon de tipo I) e interleucinas (por exemplo, interleucina-2).

[0076] Em uma modalidade, o agente imunomodulador utilizado para a terapia imunomoduladora é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo anti-PD1.

[0077] A proteína de morte celular programada 1, também conhecida como PD-1 e CD279 (cluster de diferenciação 279), é uma proteína que em seres humanos é codificada pelo gene PDCD1. PD-1 é um receptor de superfície celular que pertence à superfamília da imunoglobulina e é expresso em células T e células pró-B. PD-1 liga dois ligantes, PD-L1 e PD-L2, ambos os quais são membros da família B7.

[0078] O PD-1 e seus ligantes desempenham um papel importante na regulação negativa do sistema imunológico, impedindo a ativação das células T, o que, por sua vez, reduz a auto-imunidade e promove a

auto-tolerância. O efeito inibitório da PD-1 é realizado por meio de um mecanismo duplo de promoção da apoptose (morte celular programada) em células T específicas de antígenos nos linfonodos enquanto simultaneamente reduz a apoptose em células T regulatórias (células T supressoras).

[0079] O inibidor de PD-1 utilizado na presente invenção inclui, mas não está limitado a nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C ou MEDI4736. Entre estes, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C e MEDI4736 ligam o ligante PD-L1, todos os quais são anticorpos. Ambos o nivolumab como o pembrolizumab são aprovados pela Food and Drug Administration para tratamento de melanoma não resectável ou metastático que já não responde a outros fármacos.

[0080] As estratégias de vacinação incluem imunoterapia antimicrobiana, que inclui vacinação, envolve a ativação do sistema imunológico para responder a um agente infeccioso.

[0081] A terapia adiposa de células T usa respostas citotóxicas baseadas em células T para atacar células cancerígenas. As células T que têm uma reatividade natural ou geneticamente modificada ao câncer de um paciente são geradas *in vitro* e depois transferidas para o paciente com câncer. Um estudo usando linfócitos autólogos de infiltração em tumores foi um tratamento eficaz para pacientes com melanoma metastático. Isso pode ser conseguido tomando células T que são encontradas com o tumor do paciente, que são treinados para atacar as células cancerígenas. Essas células T são referidas como linfócitos infiltrantes de tumores (TIL) são então encorajadas a se multiplicarem *in vitro* usando altas concentrações de células alimentadoras de IL-2, anti-CD3 e alo-reativas. Estas células T são então transferidas novamente para o paciente juntamente com a administração exógena de IL-2 para aumentar ainda mais a sua atividade anticancerígena.

[0082] Os presentes ensinamentos também proporcionam métodos de tratamento de um indivíduo com um câncer que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula estrutural (I) em combinação com uma terapia anticâncer eficaz. Em uma modalidade, o câncer é um câncer metastático. Um "câncer metastático" é um câncer que se espalhou do seu local primário para outras partes do corpo.

[0083] A terapia anticancerígena aqui descrita inclui administração conjunta de uma quantidade eficaz de um segundo agente anticancerígeno em conjunto com um inibidor de HPK-1 divulgado. Um "agente anticancerígeno" é um composto que, quando administrado em uma quantidade eficaz a um indivíduo com câncer, consegue, parcial ou substancialmente, um ou mais dos seguintes: interromper o crescimento, reduzir a extensão de um câncer (*por exemplo*, reduzindo o tamanho de um tumor), inibindo a taxa de crescimento de um câncer e melhorando ou aprimorando um sintoma ou indicador clínico associado a um câncer (como componentes de tecido ou soro) ou aumentando a longevidade do indivíduo.

[0084] Os agentes anticancerígenos adequados para utilização nos métodos aqui descritos incluem quaisquer agentes anticancerígenos que tenham sido aprovados para o tratamento de câncer. Em uma modalidade, o agente anticâncer inclui, mas não se limita a um anticorpo direcionado, um inibidor de angiogênese, um agente de alquilação, um antimetabólito, um alcaloide da vinca, um taxano, uma podofilotoxina, um inibidor de topoisomerase, um agente antineoplásico hormonal e outros agentes antineoplásicos. Em uma modalidade, o agente anticancerígeno é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo anti-PD1.

[0085] Em uma modalidade, os agentes anticancerígenos que podem ser utilizados nos métodos aqui descritos incluem, mas não estão

limitados a paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracila, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, letrozol, goserelina, tamoxifeno, cetuximab, panitumumab, gemcitabina, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, carboplatina, cisplatina, doxorubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, vincristina, melfalano, citarabina, etoposídeo, daunorubicina, bleomicina, mitomicina e adriamicina e uma combinação dos mesmos.

[0086] Em uma modalidade, o agente anticancerígeno e o composto representado pela fórmula estrutural (I) são administrados simultaneamente. Quando administrado simultaneamente, o agente anticancerígeno e o composto podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações diferentes. Alternativamente, o composto e o agente anticancerígeno adicional são administrados separadamente em momentos diferentes.

[0087] Tal como aqui utilizado, "tratar um indivíduo com câncer" inclui alcançar, parcial ou substancialmente, um ou mais dos seguintes: interromper o crescimento, reduzir a extensão do câncer (*por exemplo*, reduzir o tamanho de um tumor), inibir a taxa de crescimento do câncer, melhorar ou aprimorar um sintoma clínico ou indicador associado ao câncer (como componentes de tecido ou séricos) ou aumentando a longevidade do indivíduo; e reduzindo a probabilidade de recorrência do câncer.

[0088] O termo "quantidade efetiva" significa uma quantidade quando administrada ao indivíduo que resulta em resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos, por exemplo, inibe, suprime ou reduz o câncer (por exemplo, conforme determinado pelos sintomas clínicos ou a quantidade de células cancerígenas) em um indivíduo em comparação com um controle.

[0089] Geralmente, uma quantidade eficaz de um composto aqui ensinado varia dependendo de vários fatores, tais como o fármaco ou composto administrado, a formulação farmacêutica, a via de adminis-

tração, o tipo de doença ou distúrbio, a identidade do indivíduo ou hospedeiro sendo tratado, e similares, mas podem, no entanto, ser rotineiramente determinados por um especialista na técnica. Uma quantidade eficaz de um composto dos presentes ensinamentos pode ser prontamente determinada por uma habilidade ordinária por métodos de rotina conhecidos na técnica.

[0090] Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de um composto aqui ensinado varia de cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg/kg de peso corporal, alternativamente cerca de 1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal. Em outra modalidade, uma quantidade eficaz de um composto aqui ensinado varia de cerca de 0,5 a cerca de 5000 mg/m², alternativamente de cerca de 5 a cerca de 2500 mg/m², e em outra alternativa de cerca de 50 a cerca de 1000 mg/m². O especialista na técnica apreciará que certos fatores podem influenciar a dosagem necessária para efetivamente tratar uma pessoa que sofre de câncer ou reduzir a probabilidade de recorrência de um câncer. Esses fatores incluem, mas não estão limitados a gravidade da doença ou distúrbio, tratamentos anteriores, a saúde geral e/ou a idade do indivíduo e outras doenças presentes.

[0091] Um "indivíduo" é um mamífero, de preferência um ser humano, mas também pode ser um animal com necessidade de tratamento veterinário, por exemplo, animais de estimação (por exemplo, cães, gatos e outros), animais de fazenda (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos e similares) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, cobaias e outros).

[0092] Os compostos aqui ensinados podem ser administrados a um paciente em uma variedade de formas, dependendo da via de administração selecionada, tal como será entendido pelos especialistas na técnica. Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados, por exemplo, por administração oral, parenteral, bucal,

sublingual, nasal, retal, em adesivo, bomba ou transdérmica e as composições farmacêuticas formuladas em conformidade. A administração parenteral inclui modos de administração intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, retal e tópica. A administração parenteral pode ser por infusão contínua durante um período de tempo selecionado.

[0093] Os compostos aqui ensinados podem ser adequadamente formulados em composições farmacêuticas para administração a um indivíduo. As composições farmacêuticas dos presentes ensinamentos incluem opcionalmente um ou mais veículos e/ou seus diluentes farmacêuticamente aceitáveis, tais como lactose, amido, celulose e dextrose. Outros excipientes, tais como agentes aromatizantes; edulcorantes; e conservantes, como metila, etila, propil e butil parabenos, também podem ser incluídos. Listagens mais completas de excipientes adequados podem ser encontradas no Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Um técnico especialista no assunto saberia como preparar formulações adequadas para vários tipos de vias de administração. Procedimentos e ingredientes convencionais para a seleção e preparação das formulações adequadas são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20a edição) e na Farmacopeia dos Estados Unidos: O Formulário Nacional (USP 24 NF19) publicado em 1999. Os veículos, diluentes e/ou excipientes são "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da composição farmacêutica e não prejudiciais para o receptor.

[0094] Tipicamente, para a administração terapêutica oral, um composto dos presentes ensinamentos pode ser incorporado com o excipiente e utilizado na forma de comprimidos, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas e semelhantes.

[0095] Tipicamente para administração parenteral, as soluções de um composto dos presentes ensinamentos podem geralmente ser preparadas em água adequadamente misturada com um surfactante tal como hidroxipropilcelulose. As dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos, DMSO e suas misturas com ou sem álcool e em óleos. Em condições normais de armazenamento e uso, essas preparações contêm um conservante para evitar o crescimento de micro-organismos.

[0096] Tipicamente, para uso injetável, são apropriadas soluções aquosas estéreis ou dispersão de, e pós estéreis de um composto aqui descrito para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis.

[0097] Para a administração nasal, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser formulados como aerossóis, gotas, géis e pós. As formulações de aerossol compreendem tipicamente uma solução ou suspensão fina da substância activa em um solvente aquoso ou não aquoso fisiologicamente aceitável e são geralmente apresentados em quantidades de dose única ou múltipla sob uma forma estéril em um recipiente vedado, que pode assumir a forma de um cartucho ou refil para uso com um dispositivo de atomização. Alternativamente, o recipiente vedado pode ser um dispositivo de distribuição unitário tal como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol equipado com uma válvula de medição que se destina a eliminação após o uso. Quando a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol, esta conterá um propelente que pode ser um gás comprimido, tal como ar comprimido ou um propelente orgânico, tal como fluorohidrocarboneto. As formas de dosagem de aerossol também podem assumir a forma de uma bomba atomizadora.

[0098] Para a administração bucal ou sublingual, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser formulados com um veículo

tal como açúcar, acácia, tragacanto, gelatina e glicerina, como comprimidos, lozangos ou pastilhas.

[0099] Para administração retal, os compostos aqui descritos podem ser formulados sob a forma de supositórios contendo uma base de supositório convencional tal como manteiga de cacau.

[00100] Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas na técnica, como ilustrado pelos esquemas e procedimentos gerais abaixo e pelos exemplos de preparação que se seguem. Todos os materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou preparados por métodos conhecidos dos técnicos especialistas no assunto e os procedimentos descritos abaixo.

[00101] As abordagens sintéticas gerais dos compostos reivindicados são proporcionadas na exemplificação abaixo, como ilustrado nos Esquemas 1 e 2.

EXEMPLIFICAÇÃO

Exemplo A: Síntese

Métodos gerais

[00102] Foram utilizados materiais de partida comercialmente disponíveis, reagentes e solventes como recebidos. Em geral, as reações anidras foram realizadas sob uma atmosfera inerte, como nitrogênio ou Argônio. PoraPak® Rxn CX se refere a uma resina comercial de troca catiônica disponível de Waters.

[00103] As reações de micro-ondas foram realizadas com um reator de micro-ondas Biotage Initiator. O progresso da reação foi geralmente monitorado pelo sistema LCMS (Bruker Exquire 4000 ou sistema de UPLC Waters Acquity). A purificação por cromatografia em coluna rápida de intermediários ou produtos finais foi realizada utilizando um Biotage Isolera com cartuchos de sílica KP-SIL ou HP-SIL, ou sílica modificada básica KP-NH e amostras correspondentes. A purificação por HPLC de fase reversa foi realizada em sistema de HPLC SD-1

modelo Varian PrepStar com uma coluna de fase reversa C-18 de 10 μ Varish Monochrom usando um gradiente de 10% de MeOH/0,05% de TFA-H₂O a 90% de MeOH/0,05% de TFA em H₂O durante um período de 40 min a uma vazão de 40 mL/min. A purificação por fase reversa também foi realizada utilizando um Biotage Isolera equipado com uma coluna KP-C18-H utilizando um entre 10 a 95% de MeOH ou CH₃CN/0,1% de TFA em H₂O. NMRs de próton foram registradas em um espectrômetro Bruker de 400 MHz e os espectros de massa foram obtidos usando um espectrômetro Bruker Esquire 4000 ou o sistema de UPLC Waters Acquity.

[00104] Os nomes de compostos foram gerados usando o software incorporado no ChemBioDraw Ultra versão 12.0 de CambridgeSoft-PerkinElmer.

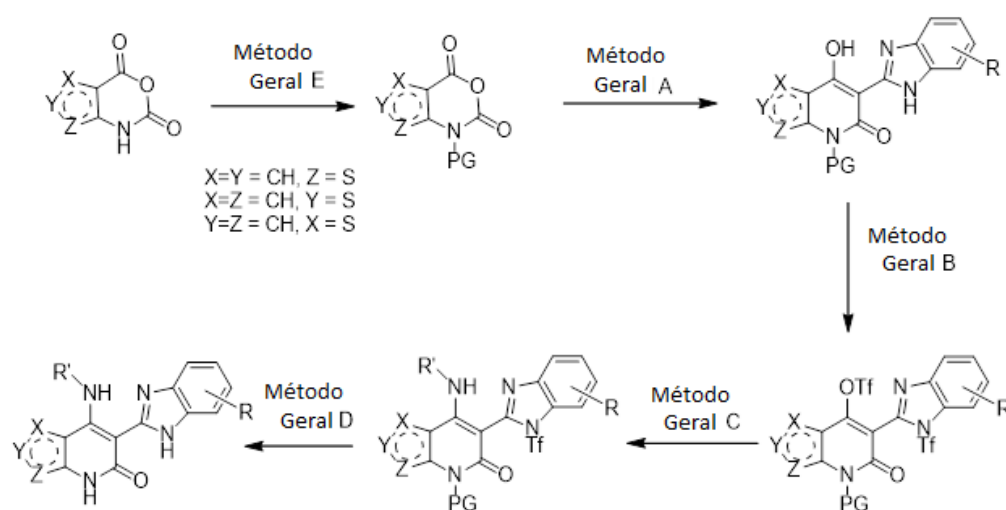
Abreviações:

aq	aquoso
anh	anidro
Ar	argônio
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila
br.	amplo
calcd	calculado
d	dubleto (apenas quando usado em espectros de ¹ H RMN)
DCM	diclorometano
de	excesso diastereoisomérico
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
equiv	equivalente
Flt3	tirosina quinase relacionada com fms 3
h	hora

HPK1	quinase progenitora hematopoiética 1
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
IPA	isopropanol
KHMDS	hexametildisilazida de potássio
Lck	proteína tirosina quinase específica de linfócito
LC-MS	cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa
LDA	diisopropilamida de lítio
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio
min	minuto
m	múltiplo
MeCN	acetonitrila
MS ESI	espectro de massa, ionização eletrospray
RMN	ressonância nuclear magnética
O/N	durante a noite
PMB	para-metoxibenzila
prep	preparativa
ta	temperatura ambiente
Ta	tempo de retenção
RP	fase reversa
S	singlete
satd	saturado
t	tripleto
temp.	temperatura
TFA	Ácido trifluoracético
THF	tetra-hidrofurano



Esquema 1



Esquema 2

Preparação de materiais de partida

Método geral A1 (ciclização induzida por base usando éster de benzimidazol)

[00105] Uma solução de aril oxazina-2,4-diona (1 equiv) ou amino-aryl nitrila e 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato substituído (1-1,2 equiv) em THF foi tratada com KHMDS, LiHMDS, LDA (3-5 equiv). A reação foi agitada a 45 °C durante 4-24 h. A reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e extinta com NH_4Cl aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc ou DCM, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna ou HPLC preparativa para gerar o produto desejado.

Método geral A2 (ciclização induzida por base de duas etapas usando éster de benzimidazol)

[00106] Uma solução de aril oxazina-2,4-diona (1 equiv.) ou amino-aryl nitrila e 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato substituído (1-1,2 equiv) foi tratada com KHMDS, LiHMDS, KOBut ou LDA (3-5 equiv) a 45 °C durante 2-4 h. A reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e extinta com NH_4Cl aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc ou DCM, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto de adição de aduto

não reciclado foi separado por cromatografia em coluna, dissolvido em THF e tratado com KHMDS, LiHMDS, ou LDA (3-5 equiv). A reação foi agitada a 45 °C durante 1-4 h. A reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e extinta com NH₄Cl aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc ou DCM, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna ou HPLC preparativa para gerar o produto desejado.

Método geral A3 (ciclização induzida por base de duas etapas usando éster de benzimidazol)

[00107] Uma solução de aminoaril nitrila e 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato substituído (1 equiv.) em THF foi tratada com LiHMDS, ou LDA (5 equiv) (etapa 1). A reação foi agitada a 35-40 °C durante 1-1,5 h. A reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e temperada com NH₄Cl aquoso saturado e concentrada. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa para gerar intermediário não ciclizado que foi neutralizado, seco e submetido às condições descritas no método geral A1 utilizando LiHMDS (etapa 2).

Método geral B (formação de triflato)

[00108] Uma solução de derivado de benzimidazol-2-il arilpiridinona (1 equiv.) e piridina (20 equiv.) em DCM foi tratada com Tf₂O (8 equiv). A reação foi agitada a 0 °C durante 2-8 h. A reação foi então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Método geral C (substituição de amina)

[00109] Uma solução de derivado de bistriflato de benzoimidazol-2-il arilpiridinona (1 equiv.) em MeCN, DCM ou DMF foi tratada com amina (1,2-3 equiv). No caso em que a amina é um sal (por exemplo,

HCl), o sal de amina foi dissolvido em MeOH ou DMF e passado através de uma coluna de troca iônica PaxPX de PoraPak para gerar a base livre que foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente ou até 45 °C durante 1-48 h. O solvente foi removido e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna ou HPLC prep para gerar o produto desejado.

Método geral D (Desproteção global)

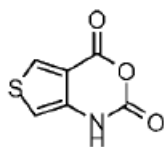
[00110] Uma solução de derivado de benzoimidazol-2-il arilpiridino-na protegido (1 equiv) em TFA/HCl conc. (7:1 v/v) foi aquecido a 80-100 °C durante 3-24 h. O solvente foi removido e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (base livre) ou pré-HPLC (sal de TFA) para gerar o produto desejado. Para gerar o produto desejado como um sal de HCl, a base livre foi dissolvida em MeOH e 1 M HCl-Et₂O (2-4 equiv) foi adicionado em temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 5 min e azeotropada duas vezes com MeOH.

Método geral E (proteção PMB)

[00111] Uma solução de anidrido tiaisatoico (1 equiv), 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno (1-1,2 equiv.), K₂CO₃ (1-1,2 equiv) e/ou KI (1-1,2 equiv) em DMF foi agitada em temperatura ambiente por 4-24 h. A mistura de reação foi então lentamente adicionada a H₂O, o precipitado foi coletado por filtração sob vácuo para gerar o desejado.

Intermediários:

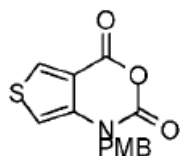
1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazina-2,4-diona



[00112] A uma solução de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-tiofeno-3-carboxílico (2,5 g, 10,2 mmol) em PhMe (25 mL) foi adicionado cloreto de oxalil (1,29 mL, 15,3 mmol) em ta. A mistura de reação foi gradualmente aquecida a 95 °C e agitada a 95 °C durante 1 h. Após a con-

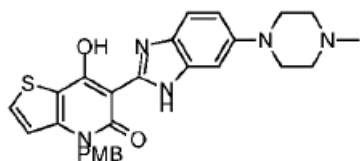
clusão da reação, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com hexanos (2 x 5 mL) e seco sob vácuo para gerar o composto do título como um sólido creme (1,61 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 8,64 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 170,0, calculado para $[\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]^+$ 169,9.

1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazina-2,4-diona



[00113] De acordo com o método geral E, a uma solução de 1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,6 g, 9,45 mmol) em DMH anidro (20 mL), K_2CO_3 (1,56 g, 11,3 mmol) foi adicionado seguido por KI (0,62 g, 3,78 mmol) sob agitação em temperatura ambiente. PMBCl (1,54 mL, 11,3 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de 10 minutos e a mistura de reação foi agitada durante mais 2 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi vertida em H_2O (200 mL) para precipitar o produto que foi filtrado, lavado com H_2O e seco para proporcionar o composto do título como um sólido quase branco (2,3 g, 84%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 291,2, calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]^+$ 290,0.

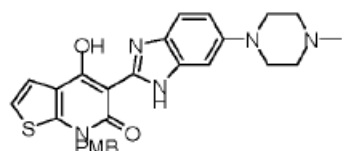
7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona



[00114] De acordo com o método geral A1, a uma solução de 1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona [Tetrahedron

(1999) 55 6167-6174] (2,89 g, 10 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) acetato [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (3,02 g, 10 mmol), LiHMDS (1 M em THF, 4 mL, 4 mmol) foram utilizados para gerar o composto do título como um sólido cor de laranja (2,65 g, 51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,68 (br.s., 1H), 12,57 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=5,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,1, calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.

4-hidróxi-7-(4-metoxibenzil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



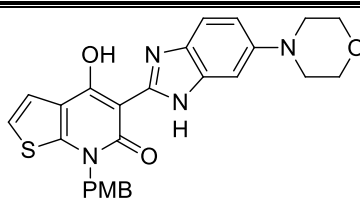
[00115] De acordo com o método geral A2, uma solução de 1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,40 g, 1,4 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,46 g, 1,5 mmol), e LDA (1 M em THF, 6,2 mL, 4,5 mmol) foram usados para gerar o composto do título como um sólido marrom (0,220 g, 32%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,87 (br.s., 1H), 12,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 14,9$ Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,03-6,64 (m, 5H), 5,28 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 18,8$ Hz, 4H), 2,65 (m, d, $J = 19,1$ Hz, 4H), 2,41 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,3, calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.

7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		325 mg (48%) Sólido marrom; base livre
--	--	--

Reagentes (Método geral A1): 1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona [Tetrahedron (1999) 55 6167-6174] (0,4 g, 1,4 mmol), etil-2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (0,4 g, 1,4 mmol), LiHMDS (5,5 mL, 5,5 mmol)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,73-13,60 (m, 1H), 12,64-12,52 (m, 1H), 7,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 5,37 (br. s, 2H), 3,83-3,98 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 4H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,2.

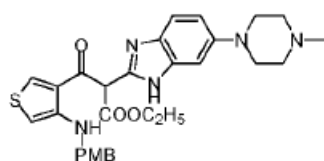
4-hidróxi-7-(4-metoxibenzil)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



445 mg (24%)
sólido marrom;
Base livre

Reagentes (Método geral A1): 1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,40 g, 1,4 mmol), etil-2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,4 g, 1,4 mmol), LDA (17 mL, 17 mmol). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,1.

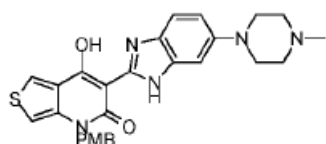
Etil-3-(4-((4-metoxibenzil)amino)tiofen-3-il)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo [d] imidazol -2-il)-3-oxopropanoato



[00116] A uma solução de etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (2,58 g, 8,55 mmol) e 1-(4-metóxi benzil)-1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazina-2,4-diona (2,46 g, 8,55 mmol) em THF anh (48 mL), 1 M LDA (34 mL, 1 M em THF/hexano, 34 mmol) foi adicionado gota a gota a 40 °C sob Ar. A solução castanha resultante foi agitada a 40 °C durante 1 h e depois temperada com NH_4Cl aquoso (50 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H_2O (50 mL) e extraída com DCM (2 x 200 mL). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas uma vez com H₂O, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para gerar éster em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia rápida (gradiente: EtOAc/hex 0-40%, seguido por MeOH/DCM 0-25%) para gerar o composto do título como um sólido marrom claro (3,05 g, 65%). MS ESI [M + H]⁺ 548,2, calculado para [C₂₉H₃₃N₅O₄S + H]⁺ 548,2.

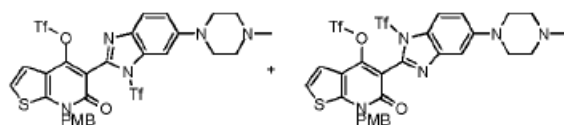
4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona



[00117] Etil-3-(4-((4-metoxibenzil)amino)tiofen-3-il)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxopropanoato (3,05 g, 5,57 mmol), descrito acima, foi dissolvido em THF anh (30 mL) em ta sob Ar. Uma solução de LDA (16,8 mL, 1 M em THF/hexano, 16,71 mmol) foi adicionado gota a gota a 40 °C. A solução castanha resultante foi agitada a 40 °C durante 1 h e depois extinta com NH₄Cl aquoso (25 mL) em ta. A mistura de reação foi diluída com H₂O (25 mL) e extraída com DCM (2 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com H₂O, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para gerar produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia rápida (gradiente: MeOH/DCM 0-20%) para gerar o composto t[ítulo como um sólido marrom claro (1,81 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,8-13,25 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,97 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16 (br.s, 4H), 2,60 (br.s, 4H), 2,31 (s, 3H); um sinal devido ao grupo OH não pode ser prontamente detectado. MS ESI 502,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₇H₂₇N₅O₃S + H]⁺ 502,2.

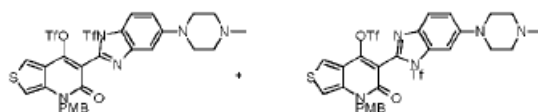
7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6)-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-

hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato



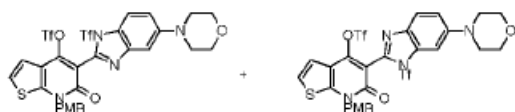
[00118] Sintetizado de acordo com o método geral B usando 4-hidróxi-7-(4-metoxibenzil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]pi-ridina-6(7H)-ona (0,22 g, 0,44 mmol), Tf_2O (0,60 mL, 3,5 mmol), e piridina (0,72 mL, 8,8 mmol). Os compostos do título obtidos como uma mistura indeterminada de regioisômeros, foram utilizados na etapa seguinte sem purificação. MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 766,1, calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3+\text{H}]^+$ 766,1.

1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato

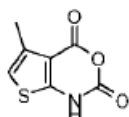


[00119] De acordo com o método geral B, uma solução de 4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (220 mg, 0,43 mmol) e piridina (708 mL, 8,76 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionado Tf_2O (558 mL, 3,50 mmol) a -5°C . A reação foi agitada entre -5 e 0°C por 1h. A reação foi extinta com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob vácuo para gerar óleo castanho escuro. O produto em bruto, obtido como uma mistura indeterminada de regioisômeros, foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 766,0, calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3 + \text{H}]^+$ 766,1.

7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluoro-

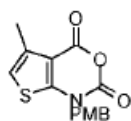
metanossulfonato

[00120] De acordo com método geral B, uma solução de 4-hidróxi-7-(4-metoxibenzil)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (200 mg, 0,41 mmol) e piridina (0,66 mL, 8,2 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado Tf_2O (0,55 mL, 3,28 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 h e, então, extinta com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para gerar o composto do título em bruto (mistura de dois regioisômeros) como óleo marrom que foi utilizado diretamente na etapa subsequente sem purificação adicional considerando rendimento quantitativo. MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 753,0, calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_3 + \text{H}]^+$ 752,9.

5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona

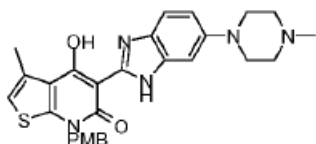
[00121] A uma solução de KOH (0,49 g, 8,76 mmol) em H_2O (20 mL) foi adicionado carboxilato de metil-2-amino-4-metil-3-tiofeno (1,0 g, 5,84 mmol) em ta. A reação resultante foi aquecida a 90°C por 2h e então resfriada a 0°C. Uma solução de trifosgênio (0,866g, 2,92mmol) em PhMe (12mL) foi adicionada gota a gota ao longo de 10 minutos. A solução resultante foi gradualmente aquecida a ta e agitada por 2h. O sólido resultante foi filtrado, lavado com H_2O e secado para gerar o composto do título como um sólido rosa claro (0,65 g, 61%), ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,65 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 2,42 (d, $J=1,2$ Hz, 3H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 184,0, calculado para $[\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]^+$ 184,0.

1-(4-metoxibenzil)-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona



[00122] A uma solução de 5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,625 g, 3,41 mmol) em DMF anh (9 mL), K_2CO_3 (0,566 g, 4,09 mmol) foi adicionado seguido por KI (0,142 g, 0,85 mmol) sob agitação em ta. PMB-Cl (0,56 mL, 4,06 mmol) foi adicionado gota a gota para a reação ao longo de 10 min e agitado por mais 2 h. A mistura de reação foi vertida em H_2O (100 mL) para precipitar o produto que foi filtrado, lavado com H_2O e seco para gerar o composto do título como um sólido marrom claro (0,935 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,46 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,42 (d, $J=1,2$ Hz, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 304,2, calculado para $[C_{15}H_{13}NO_4S+H]^+$ 304,1.

4-hidróxi-7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

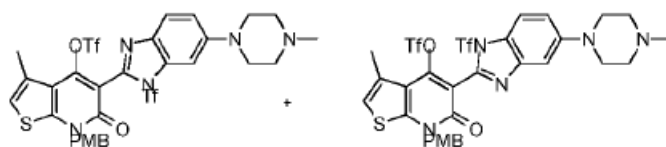


[00123] Uma solução de LDA (34 mL, 1 M em THF/hexano, 34 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (922 mg, 3,04 mmol) e 1-(4-metóxi benzil)-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (925 mg, 3,04 mmol) em THF anh (28 mL) a 40°C sob Ar. A solução marrom resultante foi agitada a 40 °C por 2 h e, em seguida, extinta com NH_4Cl aq. (25 mL) em ta. A mistura de reação foi diluída com H_2O (25 mL) e extraída com DCM (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com H_2O , secas em Na_2SO_4 , e concentrads para gerar mistura de produto e éster não ciclizado. A massa em bruto foi purificada por cromatografia rápida (gradiente: EtOAc/hex 0-40%, seguido por MeOH/DCM 0-25%) para gerar mistura

de produto e éster não ciclizado (900 mg).

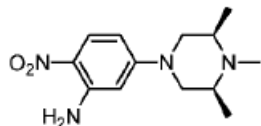
[00124] A mistura de produto acima e o éster não ciclizado (900 mg) foi dissolvida em THF anh (9 mL) em ta sob Ar. Uma solução de LDA (5 mL, 1 M em THF/hexano) foi adicionado gota a gota a 40 °C. A solução marrom resultante foi agitada a 40°C durante 1 h e funcionou de acordo com o acima para gerar o produto bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia rápida (gradiente: MeOH/DCM 0-20%) para gerar o composto do título como um sólido creme (325 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, *CDC*₃) δ 12,54 (s, 1H), 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,80-3,61 (m, 6H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,89-2,88 (m, 4H), 2,63 (s, 3H); o sinal devido ao grupo OH não pode ser prontamente detectado. MS ESI [*M*+*H*]⁺ 516,2, calculado para [*C*₂₈*H*₂₉*N*₅*O*₃*S*+*H*]⁺ 516,2.

7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(5 e/ou 6)-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato

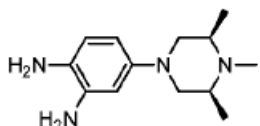


[00125] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral B utilizando 4-hidróxi-7-(4-metóxi-benzil)-3-metil-5-(6-(4-metilpiper-azin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (320 mg, 0,62 mmol), piridina (1,0 mL, 12,4 mmol), Tf₂O (0,833 mL, 4,96 mmol) em DCM (12 mL) para gerar um óleo marrom escuro. O produto em bruto, obtido como uma mistura indeterminada de 2 regioisômeros, foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. MS ESI [*M* + *H*]⁺ 780,0, calculado para [*C*₃₀*H*₂₇*F*₆*N*₅*O*₇*S*₃+ *H*]⁺ 780,1.

etil-2-(6-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-

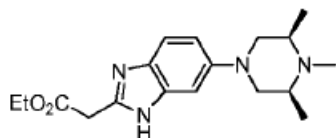
il)acetatoA. 2-nitro-5-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)anilina

[00126] Uma mistura de 5-cloro-2-nitroanilina (1,73 g, 10 mmol), (3*r*,5*s*)-rel-1,2,6-trimetilpiperazina (1,41 g, 11 mmol) e K₂CO₃ (2,72 g, 20 mmol) foi irradiada em micro-ondas a 140 °C por 4 h. H₂O (150 mL) foi então adicionado com agitação, filtrada por sucção, rinsada com H₂O e seca para gerar o composto do título como um sólido marrom (2,47 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H, NH₂), 6,41 (dd, *J*=9,6, 1,6 Hz, 1H), 6,20 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 2,59 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=6,0 Hz, 6H); MS ESI [M+H]⁺ 265,3, calculado para [C₁₃H₂₀N₄O₂+H]⁺ 265,2.

B. 4-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzeno-1,2-diamina

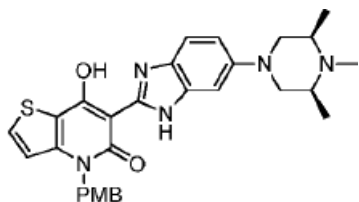
[00127] A uma suspensão de 2-nitro-5-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)anilina (2,47 g, 9,4 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado 10% Pd/C (247 mg, 10% em peso). A mistura resultante foi hidrogenada sob balão de H₂ O/N. Após 10% Pd/C adicional (124 mg, 5% em peso) ser adicionado, este foi hidrogenado sob balão de H₂ O/N, filtrado, concentrado e seco para gerar o composto do título como um sólido marrom escuro (2,25 g, quantitativo). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J*=8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,18 (d, *J*=5,6 Hz, 6H); MS ESI [M+H]⁺ 235,3, calculado para [C₁₃H₂₂N₄+H]⁺ 235,2.

C. etil-2-(6-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)acetato



[00128] A uma solução de 4-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzeno-1,2-diamina (2,25g, 9,4 mmol) em EtOH (40 mL) foi adicionado etil-3-etóxi-3-iminopropionato cloridrato (2,93 g, 15 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 80 °C por 2 h. Após remoção de solventes, esta foi diluída com DCM/MeOH (100 mL/10 mL), basificada com NaHCO₃ satd aq (30 mL) e separada. A camada aquosa foi extraída com DCM (60 mLx2) e os extratos combinados foram concentrados e purificados por cromatografia rápida (gradiente: 100% EtOAc, então, MeOH/DCM 0-20%) para gerar o composto do título como um sólido laranja escuro (2,32 g, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (br s, 1H, NH), 7,53-6,88 (m, 3H), 4,25 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,43 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,19 (d, *J*=6,0 Hz, 6H); MS ESI [M+H]⁺ 331,3, calculado para [C₁₈H₂₆N₄O₂+H]⁺ 331,2.

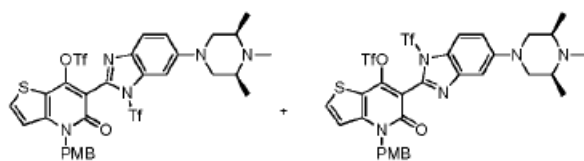
7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-6-(6-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-5(4*H*)-ona



[00129] A uma mistura de 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tieno[3,2-*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (1,16g, 4 mmol) e etil-2-(6-((3*r*,5*s*)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (990 mg, 3 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado LDA (1,0 M em THF/hex, 10 mL, 10 mmol) gota a gota em ta. Após adição, a mistura resultante foi agitada a 40 °C por 1 h, diluída com DCM, extinta com NH₄Cl satd aq e

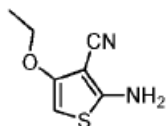
extraída com DCM. Os extratos combinados foram concentrados e purificados por cromatografia rápida (gradiente: 20-100% EtOAc/hex, então MeOH(0,5% NH₃)/DCM 0-20%) para gerar uma mistura de produto ciclizado e não ciclizado como uma espuma marrom (1,10 g). A mistura foi novamente dissolvida em THF (15 mL) e LDA (1,0 M em THF/hex, 6 mL, 6 mmol) foi adicionado gota a gota em ta. O processo e trabalho foram ambos os mesmos que os acima. O composto do título foi obtido como um sólido laranja (630 mg, 40%). MS ESI [M+H]⁺ 530,3, calculado para [C₂₉H₃₁N₅O₃S+H]⁺ 530,2.

4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-(5 e/ou 6)-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometano sulfonato



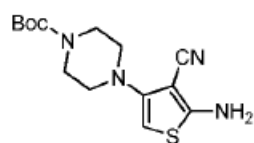
[00130] De acordo com o método geral B, a solução de 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-6-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (106 mg, 0,2 mmol) em DCM (15 mL) a 0 °C foi adicionada piridina (0,32 mL, 4 mmol), seguido por Tf₂O (0,27 mL, 1,2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h, diluída com DCM (10 mL), extinta com NaHCO₃ satd aq (15 mL), extraída com DCM (20 mLx2) e concentrada para gerar o composto do título em bruto (uma mistura indeterminada de dois regioisômeros) como um óleo marrom que foi usado diretamente nas etapas subsequentes. MS ESI [M+H]⁺ 794,1, calculado para [C₃₁H₂₉F₆N₅O₇S₃+H]⁺ 794,11.

Síntese de 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrila



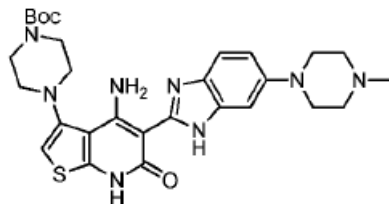
[00131] A mistura de MeC(OMe)_3 (2,26 mL, 12,3 mmol) e $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (0,78 mL, 12,3 mmol) foi agitada a 65 °C por 3 h antes de resfriada até ta. THF (10 mL) e enxofre (395 mg) foram adicionados seguido por adição de Et_3N (1,72 mL, 12,3 mmol) gota a gota. A mistura de reação resultante foi agitada a 60 °C por 15 min e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre EtOAc e H_2O , extraído com EtOAc, seco em Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado até secura. O resíduo foi triturado com DCM e filtrado para gerar o composto do título como um sólido marrom (1,23 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5,27 (s, 1H), 3,99 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 169,0, calculado para $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$ 169,0 .

terc-Butil-4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazina-1-carboxilato



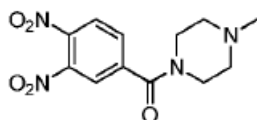
[00132] Uma mistura de MeC(OMe)_3 (1,3 mL, 10 mmol) e $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (0,66 g, 10 mmol) foi aquecida em frasco fechado a 80 °C por 17 h. A reação foi resfriada até ta e terc-butil piperazina-1-carboxilato (2,79 g, 15,0 mmol) foi adicionado. Aquecimento com agitação foi continuado a 65 °C por 5 h. A mistura de reação foi, então, concentrada em vácuo. S_8 (0,34 g) e THF anh (10 mL) foram adicionados. A suspensão foi aquecida com agitação a 40 °C. Et_3N (1,3 mL, 9,3 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 15 min. A temperatura do banho de óleo foi aumentada para 60 °C e agitação foi continuada por 11 h. A reação foi então concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia rápida (SiO_2 , hexanos:EtOAc 5-50 %) para gerar terc-butil-4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazina-1-carboxilato como um sólido laranja claro (0,71 g, 23 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 4H), 1,40 (s, 9H). MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309,3, calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 309,1.

terc-butil-4-(4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno-[2,3-b]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato



[00133] LiHMDS (1,0 M em THF, 2,8 mL, 2,8 mmol) foi adicionado gota a gota em ta para uma suspensão agitada de etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,170 g, 0,56 mmol) e terc-butil-4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazina-1-carboxilato (0,175 g, 0,56 mmol) em THF anh (10 mL) sob Ar. A reação foi agitada em ta por mais 5 min e, em seguida, aquecida em um banho de óleo a 40 °C por 1 h. A reação foi resfriada até ta, extinta com NH₄Cl satd aq, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia rápida (MeOH/DCM 0-20 %) para gerar o composto do título como um sólido bronze claro (83 mg, 26%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); MS ESI [M+H]⁺ 565,3, calculado para [C₂₈H₃₆N₈O₃S +H]⁺ 565,4.

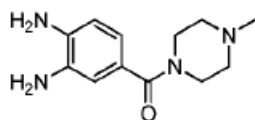
etil-2-(6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato
A. (3,4-Dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



[00134] A uma suspensão de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,23 g, 5,8 mmol) em DCM anh (20 mL) em ta foi adicionado gota a gota oxalil cloreto (1,0 mL, 11,7 mmol) seguido por DMF anh (2 gotas). A reação foi agitada durante a noite e, em seguida, concentrada em ta. O resíduo foi dissolvido em THF anh (40 mL) a 0 °C sob Ar. 1-Metilpiperazina (1,3 mL, 11,7 mmol) foi adicionado gota a gota (sus-

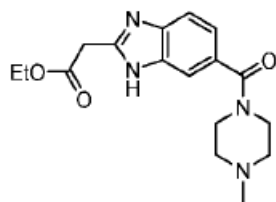
ensão branca espessa foi agitada com agitação intermitente). Após a adição o resfriamento foi continuado por 10 min antes do banho de resfriamento ser removido. Após agitação da reação em ta por 3 h, H₂O foi adicionada. THF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo aquoso foi extraído (CH₂Cl₂; 2 % MeOH em CH₂Cl₂. 2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida para gerar (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como um sólido laranja claro (1,77 g, quant), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,24-2,53 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). MS ESI [M+H]⁺ 295,2, calculado para [C₁₂H₁₄N₄O₅ + H]⁺ 295,1.

B. (3,4-Diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



[00135] Uma solução de (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,53 g, 1,8 mmol) em THF (25 mL) e EtOH (50 mL) foi desgaseificada com N₂. Pd/C (191 mg, 0,18 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada sob H₂ (1 atm) durante a noite em ta. A mistura de reação foi então filtrada por Celite e concentrada sob pressão reduzida para gerar (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como um sólido roxo (0,44 g, quant). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61-6,55 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 2H), 4,81 (br.s, 2H), 4,58 (br. s, 2H), 3,50-3,39 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). MS ESI [M+H]⁺ 235,1, calculado para [C₁₂H₁₈N₄O + H]⁺ 235,1.

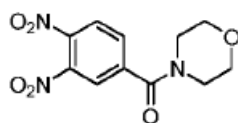
C. etil-2-(6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato



[00136] (3,4-Diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,44 g, 1,8 mmol) e ácido 3-etóxi-3-iminopropanoico cloridrato (1,07 g, 5,5 mmol) em EtOH anh (100 mL) sob Ar foram aquecidos com agitação durante a noite a 65 °C. A mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em H₂O (15 mL), neutralizado com 10 % Na₂CO₃ aq, extraído com CH₂Cl₂ (2x), lavado (salmoura) e seco em Na₂SO₄. Purificação por cromatografia rápida (0-50 % MeOH em CH₂Cl₂) gerou o composto do título como uma espuma amarela (0,31 g, 52%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71-7,57 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,23 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,91-3,40 (m, 4H), 2,62-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3H); sinais devido a CH₂-éster estão ausentes em CD₃OD. MS ESI [M+H]⁺ 331,2, calculado para [C₁₇H₂₂N₄O₃+H]⁺ 331,2.

etil-2-(6-(morfolina-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

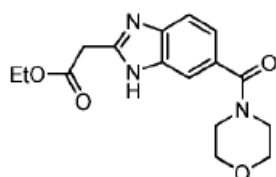
A. (3,4-dinitrofenil)(morfolino)metanona



[00137] A uma suspensão de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,30 g, 6,1 mmol) em DCM anh (50 mL) em ta foi adicionado gota a gota (COCl)₂ (1,0 mL, 11,7 mmol) seguido por DMF anh (2 gotas). A reação foi agitada durante a noite e, em seguida, concentrada em ta. O resíduo foi dissolvido em THF anh (24 mL) a 0 °C sob Ar. morfolina (1,0 mL, 11,6 mmol) foi adicionada gota a gota (suspensão espessa branca foi agitada com agitação intermitente). Após a adição o resfriamento foi continuado por 10 min antes de o banho de resfriamento ser removido.

Após agitação da reação em ta por 3 h, H₂O foi adicionada. THF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo aquoso foi extraído (CH₂Cl₂; 2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida para gerar (3,4-dinitrofenil)(morfolino)metanona como um sólido laranja claro (1,8 g, quant). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,31 (m, 2 H), 8,00 (dd, *J*=8,28, 1,76 Hz, 1 H), 3,39 - 3,80 (m, 8 H).

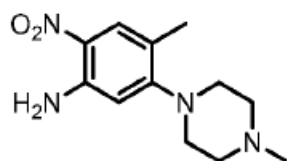
B. etil-2-(6-(morfolina-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato



[00138] Uma solução de (3,4-dinitrofenil)(morfolino)metanona (0,83 g, 2,9 mmol) em THF (30 mL) e EtOH (60 mL) foi desgaseificada com N₂. Pd/C (0,31 mg, 0,29 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada sob H₂ (1 atm) durante a noite em ta. A mistura de reação foi então filtrada por Celite e concentrada sob pressão reduzida para gerar (3,4-diaminofenil)(morfolino)metanona como uma espuma roxa. LCMS (ESI) *m/z* calculado para [C₁₁H₁₅N₃O₂ + H]⁺ 222,1; encontrado 222,2. O material e etil-3-etóxi-3-iminopropanoato cloridrato (1,2 g, 6,2 mmol) em EtOH anh (100 mL) sob Ar foram aquecidos com agitação durante a noite a 65 °C. A mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida (0-20 % MeOH em CH₂Cl₂) gerou o composto do título como uma espuma vermelha pálida (0,43 g, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ □,52 - 7,76 (m, 2 H), 7,33 (dd, *J*=8,28, 1,51 Hz, 1 H), 4,22 (q, *J*=7,19 Hz, 2 H), 4,00 - 4,05 (m, 2 H), 3,70 (br. s., 8 H), 1,28 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H); sinais devido a CH₂-éster estão ausentes em CD₃OD; MS ESI [M+H]⁺ 318,2, calculado para [C₁₇H₂₂N₄O₃+H]⁺ 318,1.

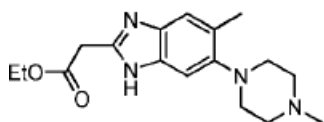
etil-2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

A. 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina



[00139] 5-Cloro-4-metil-2-nitroanilina (0,32 g, 1,7 mmol) e 1-metilpiperazina (1,5 mL, 13,5 mmol) foram aquecidos em um tubo vedado a 80 °C por 30 min seguido por a 105 °C por 1 d e 120 °C por 2 d. A reação foi depois resfriada, diluída com H₂O e filtrada. O sólido coletado foi rinsado com H₂O e seco a vácuo para gerar o composto do título como um sólido amarelo (0,36 g, 84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (s, 1 H), 7,27 (s, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 2,97-2,86 (m 4 H), 2,49-2,39 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para [C₁₂H₁₈N₄O₂ + H]⁺ 251,1; encontrado 235,3.

B. etil-2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

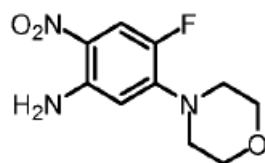


[00140] 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (0,36 g, 1,4 mmol) e Pd/C (10 %, 81 mg, 0,08 mmol) em EtOH (50 mL), THF (25 mL) foram desgaseificados com N₂ e, em seguida, agitado sob H₂ (1 atm) por 5 d. A mistura de reação foi filtrada por Celite, a almofada foi rinsada com EtOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,2-diamina como um sólido bronze amarelo (0,35 g, quant). O material (0,35 g) e etil-3-etóxi-3-iminopropanoato cloridrato (0,81 g, 4,1 mmol) em EtOH anh (70 mL) sob Ar foram aquecidos com agitação durante a noite a 65 °C. A mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida, tomada em H₂O (20 mL) e basificada com 2 M aq Na₂CO₃ para pH 9. A mistura foi extraída com DCM (2x); os extratos orgânicos foram secos (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida. Purificação por cro-

matografia rápida (0-30 % MeOH em CH₂Cl₂) gerou o composto do título como um espuma amarela (0,36g, 82%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,22 (q, J=7,09 Hz, 2 H), 2,95 - 3,03 (m, 4 H), 2,88-2,58 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,28 (t, J=7,09 Hz, 3 H); Sinais devido a CH₂-éster são ausentes em CD₃OD; LCMS (ESI) *m/z* calculado para [C₁₇H₂₄N₄O₂+ H]⁺ 317,2; encontrado 317,3.

Etil-2-(5-flúor-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

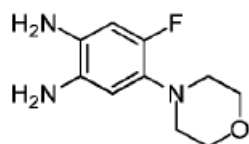
A. 4-flúor-5-morfolino-2-nitroanilina



[00141] Uma mistura de 5-cloro-4-flúor-2-nitroanilina (1,0 g, 5,24 mmol), morfolina (1,37 mL, 15,7 mmol) e DMSO (5 mL) foi aquecida em banho de óleo 140 °C por 3 h.

[00142] Então H₂O (50 mL) foi adicionado com agitação a 80°C para precipitar o produto e levada a suspensão até ta, filtrado por sucção, lavada com H₂O e seca para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,25 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (d, J=14,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,83 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,22 (t, J=4,8 Hz, 4H); MS ESI [M+H]⁺ 242,1, calculado para [C₁₀H₁₂FN₃O₃+H]⁺ 242,1.

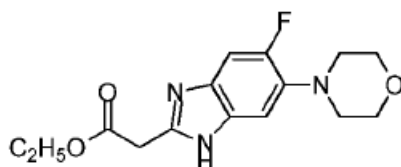
B. 4-flúor-5-morfolinobenzeno-1,2-diamina



[00143] A um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 4-flúor-5-morfolino-2-nitroanilina (1,23 g) e MeOH (37 mL) em ta sob Ar branco. Níquel de Raney (0,123 g) foi adicionado sob agitação com cautela em ta. A massa de reação foi lentamente aquecida a 60-

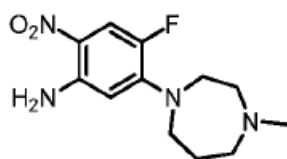
65° e hidrato de hidrazina (0,86 mL) foi adicionado para a massa de reação gota a gota em cerca de 5 min. A reação foi agitada a 65-70°C por 2 hrs. Após conclusão da reação, esta foi resfriada até ta e filtrado o catalisador por uma almofada de Celite sob Ar e a almofada de Celite lavada com MeOH (5 mL * 2). O filtrado combinado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida (gradiente: MeOH/DCM 0-25%) para gerar o composto do título como um sólido marrom claro (0,615 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,51- 6,47 (m, 2H), 3,81 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,93 (t, J=4,8 Hz, 4H); MS ESI [M+H]⁺ 212,0, calculado para [C₁₀H₁₄FN₃O+H]⁺ 212,1.

C. etil-2-(5-flúor-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

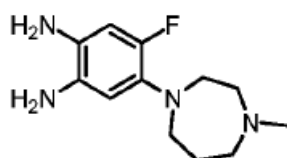


[00144] A uma solução de 4-flúor-5-morfolinobenzeno-1,2-diamina (0,615 g, 2,91 mmol) em EtOH (30 mL) a 65°C foi adicionado etil-3-etóxi-3-iminopropionato cloridrato (1,14 g, 5,82 mmol) em dois lotes iguais em intervalo de 5 min cada. Então, a massa de reação agitada a 65°C por 2 hrs. Após conclusão da reação concentrou-se a massa de reação sob pressão reduzida deixando para trás um óleo marrom espesso. O óleo resultante H₂O (25 mL) adicionado e ajustado o pH ~ 10 usando 2 M aq Na₂CO₃. A mistura resultante foi extraída com DCM (30 mL * 2) e os extratos combinados foram concentrados e purificados por cromatografia rápida (gradiente: Hex/ EtOAc 0-40%, então MeOH/DCM 0-20%) para gerar o composto do título como um sólido marrom (0,786 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (d, J=12,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,88 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,08 (t, J=4,8 Hz, 4H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS ESI [M+H]⁺ 308,1,0, calculado para [C₁₅H₁₈FN₃O₃+H]⁺ 308,1.

Etil-2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato

A. 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina

[00145] Uma mistura de 5-cloro-2-nitroanilina (8,63 g, 50 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (6,85 g, 60 mmol) e K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol) foi aquecido a 90 °C por 20 h. Após diluição com H_2O (500 mL), este foi extraído com EtOAc (60 mL x 3), concentrado e seco para gerar o bruto de 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina como um óleo vermelho escuro (12,50 g). RMN indicou a mistura de produto e 5-cloro-2-nitroanilina (2:1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J=9,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,58 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 251,3, calculado para $[C_{12}H_{18}N_4O_2+H]^+$ 251,15.

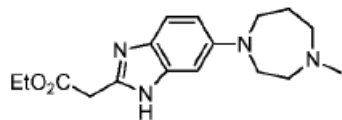
B. 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzeno-1,2-diamina

[00146] A uma mistura de bruto de 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina (12,50 g) e níquel de Raney (1,25 g) em MeOH (150 mL) a 65 °C foi adicionado $N_2H_4 \cdot H_2O$ (12,0 mL) ao longo de 10 min. Depois da adição, a mistura resultante foi agitada a 70 °C por 30 min. No resfriamento até ta, este foi filtrado por Celite e rinsado com MeOH. O filtrado foi concentrado e seco para gerar o bruto de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzeno-1,2-diamina como um óleo marrom avermelhado escuro (10,57 g).

[00147] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H),

2,75-2,71 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H).

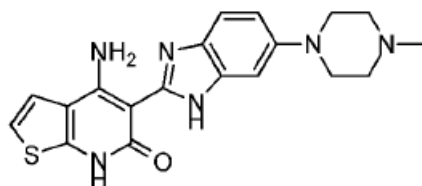
C. Etil-2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato



[00148] Uma mistura do bruto de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzeno-1,2-diamina (10,57 g) e etil-3-etóxi-3-iminopropionato cloridrato (19,50 g, 100 mmol) em EtOH (200 mL) foi aquecido a 90 °C por 2 h. Após remoção de solventes, esta foi diluída com H₂O (50 mL), basificada com 2 M aq Na₂CO₃ (40 mL) e extraída com DCM (60 mL x 3). Os extratos combinados foram concentrados e purificados por cromatografia rápida (gradiente: 0-100% EtOAc/hexano, então MeOH/DCM 0-25%) para gerar o composto do título como um óleo marrom escuro (7,31 g, 46% ao longo de 3 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 4,22 (q, J =6,8 Hz, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,54 (t, J =6,4 Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,29 (t, J =7,0 Hz, 3H); MS ESI [M+H]⁺ 317,3, calculado para [C₁₇H₂₄N₄O₂+H]⁺ 317,20.

Exemplos representativos:

A1: 4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



[00149] A uma solução de etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (2,42 g, 8,05 mmol) e 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (1,0 g, 8,05 mmol) em THF anh (40 mL) a 40 °C LDA adicionado (40 mL, 1 M em THF/hexano, 40 mmol) gota a gota ao longo de 15 min sob Ar. A solução marrom resultante foi agitada a 40 °C por 2 h e, em seguida, extinta com NH₄Cl aq (50 mL) em ta. A mistura foi dilu-

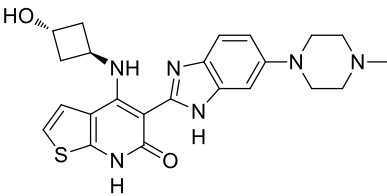
ída com H₂O (125 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com H₂O, secas em Na₂SO₄, e concentradas para gerar o produto em bruto. O produto em bruto foi triturado com DCM (20 mL) seguido por MeOH (25 mL) para gerar o composto do título como um sólido marrom claro (1,95 g, 64%).

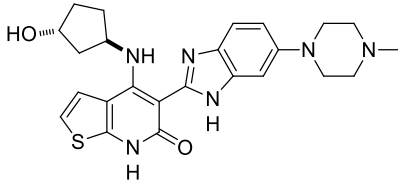
[00150] A base livre (1,95 g) foi suspensa em MeOH (50 mL) e adicionada 1 M HCl-Et₂O (13 mL) em ta. A suspensão foi agitada por 15 min em ta e concentrada sob vácuo e azeotropada com MeOH (2 x 25 mL) para gerar o sal de HCl como um sólido marrom escuro (2,28 g, 62%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,34-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); MS ESI [M + H]⁺ 381,2, calculado para [C₁₉H₂₀ N₆OS + H]⁺ 381,1.

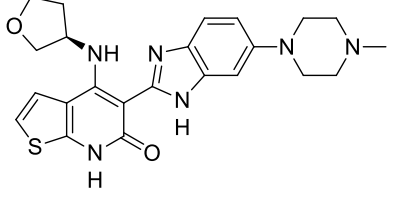
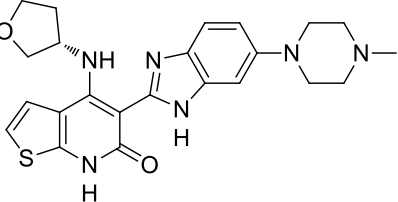
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A2: 4-amino-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		64 mg (38%); Sólido cinza 2HCl
Reagentes (método geral A1): etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (110 mg, 0,36 mmol), 2-amino-4-metiltiofeno-3-carbonitrila (50 mg, 0,36 mmol), LDA (1,62 mL, 1 M em THF/hexano, 1,62 mmol), THF anh (5,0 mL)		
¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,41(dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=0,8 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS calcd; MS ESI [M+H] ⁺ 395,3, calculado para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,1		

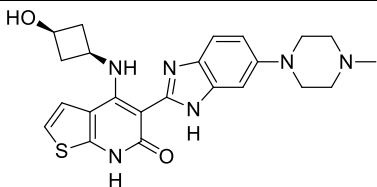
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A3: 4-amino-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		18 mg (10%); Sólido marrom claro 2HCl
Reagentes (método geral A1): etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (110 mg, 0,36 mmol), 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrila (50 mg, 0,36 mmol), LDA (1,80 mL, 1 M em THF/hexano, 1,80 mmol), THF anh (5,0 mL)		
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); MS calcd; MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,3, calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 395,1		
A4: 4-amino-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		0,51 g (51%); Sólido bronze claro; Base livre
Reagentes (método geral A1): LiHMDS (1,0 M em THF, 14,3 mL, 14,3 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 20 min a uma solução agitada de 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (0,340 g, 2,73 mmol), etil-2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,829 g, 2,86 mmol) em THF anh (20 mL) em ta sob Ar. A reação foi aquecida a 40 °C por 1 h, então, resfriada até ta, extinta com NH_4Cl satd aq, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia rápida (MeOH- CH_2Cl_2 0-7 %). Uma pequena amostra foi novamente purificada por HPLC prep para gerar o sal de TFA (um sólido amarelo claro). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 7,59 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,36-7,24 (br.s, 1H), 7,20 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 4H); três prótons intercambiáveis podem ser atribuídos aos dois picos muito amplos 13,47-12,46 (brs, 1H) e 9,30-7,67 (brs, 2H), MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2, calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 368,1.		

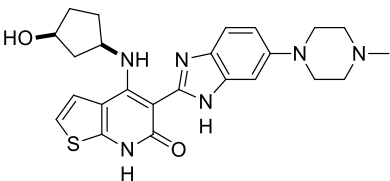
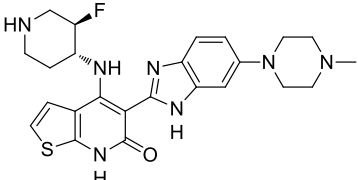
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A5: 4-amino-3-metóxi-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		55 mg (11%); sólido marrom; TFA
Reagentes (Método geral A1): etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (302 mg, 1 mmol), 2-amino-4-metoxitiofeno-3-carbonitrila (154 mg, 1 mmol), LDA (1,0 M em THF/hex, 5 mL, 5 mmol), THF (10 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,3, calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 411,2.		
A6: 4-amino-3-etóxi-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		200 mg (61%); sólido marrom escuro; 2HCl salt
Reagentes (método geral A1): 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrila (111 mg, 0,66 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (200 mg, 0,66 mmol), LiHMDS (1 M em THF, 2,65 mL, 2,65 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,08 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,42 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,3, calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 425,2.		
A7: 5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		35 mg (43%); sólido marrom; TFA

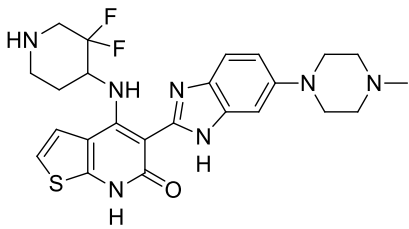
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (Método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,11 g, 0,14 mmol), tetra-hidro-2H-pirano-4-amina (0,035 g, 0,35 mmol), DCM (15 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717,2, calculado para $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717,21.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,10 g, 0,14 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,19 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,02-3,83 (m, 4H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,3, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.		
A8: 4-(((1r,3r)-3-hidroxibutanol)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		18 mg (16%); sólido amarelo; 2 HCl
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,17 g, 0,22 mmol), (1r,3r)-3-aminociclobutanol sal de HCl (0,068 g, 0,55 mmol), DCM (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 703,2, calculado para $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,19.		

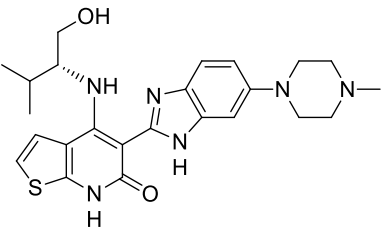
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (Método geral D): uma mistura de 4-(((1r,3r)-3-hidroxíciclobutil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,16 g, 0,22 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2 H); MS ESI [M+H]⁺ 451,3, calculado para [C₂₃H₂₆N₆O₂S+H]⁺ 451,2.		
A9: 4-(((1R*,3R*)-3-hidroxíciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		15 mg (11%); sólido amarelo; 2 HCl
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,17 g, 0,22 mmol), (1R*,3R*)-3-aminociclopentanol sal de HCl (0,076 g, 0,55 mmol), DCM (10 mL). MS ESI [M+H]⁺ 717,2, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,21.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(((1R*,3R*)-3-hidroxíciclopentil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,16 g, 0,22 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H); MS ESI [M+H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.		

Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A10: (R)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		87 mg (53%); sólido amarelo; TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,23 g, 0,30 mmol), (R)-tetra-hidrofuran-3-amina (0,11 g, 0,90 mmol), DCM (12 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 703,2, calculado para $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,19. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (R)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 5H), 3,65 (br.s., 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 451,2, calculado para $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451,2.		
A11: (S)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		61 mg (36%); sólido marrom; TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,23 g, 0,30 mmol), (S)-tetra-hidrofuran-3-amina (0,11 g, 0,90 mmol), DCM (12 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 703,2, calculado para $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,19.		

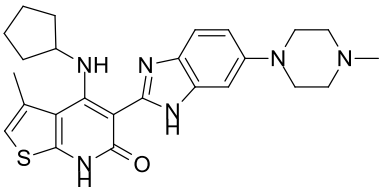
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (S)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 5H), 3,66 (br.s., 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,2, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 451,18.		
A12: 4-(((1s,3s)-3-hidroxibutanol)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		101 mg (60%); sólido amarelo; TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,23 g, 0,30 mmol), (1s,3s)-3-aminociclobutanol sal de HCl (0,11 g, 0,90 mmol), DMF (8 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 703,1, calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}]^+$ 703,19.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(((1s,3s)-3-hidroxibutanol)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,97-3,79 (m, 3H), 3,73-3,50 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,2, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 451,2.		

Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A13: 4-(((1R*,3S*)-3-hidrox ciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		96 mg (57%); sólido amarelo; TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il (0,23 g, 0,30 mmol), (1S*,3R*)-3-aminociclopentanol sal de HCl (0,12 g, 0,90 mmol), DMF (8 mL). MS ESI [M+H]⁺ 717,2, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,21. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(((1R*,3S*)-3-hidrox ciclopentil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,09-1,82 (m, 6H); MS ESI [M+H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.		
A14: 4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		126 mg (58%); sólido laranja; 2 TFA

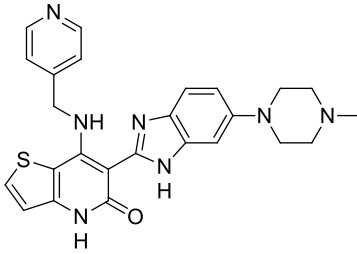
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,24 g, 0,31 mmol), (3R,4R)-terc-butil-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (0,20 g, 0,93 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702,2, calculado para $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702,3.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (3R,4R)-terc-butil-3-flúor-4-((7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato (0,26 g, 0,31 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 1,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,13-4,87 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,94-3,50 (m, 6H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 482,2, calculado para $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482,2.		
A15: 4-((3,3-difluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		134 mg (59%); sólido amarelo; 2 TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,24 g, 0,31 mmol), terc-butil-4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (0,22 g, 0,93 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+H]^+$ 719,2, calculado para $[C_{37}H_{43}F_2N_7O_4S]^+$ 719,31.		

Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de terc-butil 3,3-difluor-4-((7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato (0,26 g, 0,31 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=1,8, 9,0$ Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 3,96-3,45 (m, 8H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 1H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2, calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}+\text{H}]^+$ 500,2.		
A16: (R)-4-((1-hidróxi-3-metilbutan-2-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		40 mg (29%), sólido amarelo; base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (7 mL). ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 719,2, calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 719,2		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): (R)-4-((1-hidróxi-3-metilbutan-2-il)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,21 (br s, 4H), 2,69 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,23 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,3, calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 467,2		

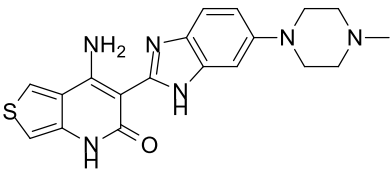
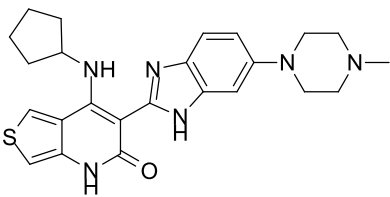
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A17: 4-((5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carbaldeído		40 mg (27%), Sólido amarelo; Base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), 4-aminopiperidina-1-carbaldeído (0,15 g, 1,2 mmol), DMF (7 mL). ESI [M+H]⁺ 744,1, calculado para [C₃₄H₃₆F₃N₇O₅S₂ + H]⁺ 744,2		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): 4-((7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carbaldeído (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,66 (br s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (br s, 2H), 1,91-1,69 (m, 2H); ESI [M+H]⁺ 492,2, calculado para [C₂₅H₂₉N₇O₂S + H]⁺ 492,2		
A18: 4-((1-metilpiperidina-4-il)amino)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		15 mg (8%), sólido amarelo; Base livre
Etapas 1: Reagentes: (método geral C): 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,41 mmol), terc-butil-4-aminopiperidina-1-carboxilato (0,19 g, 1,6 mmol), DMF (7 mL). ESI [M+H]⁺ 717,1, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂ + H]⁺ 717,2		

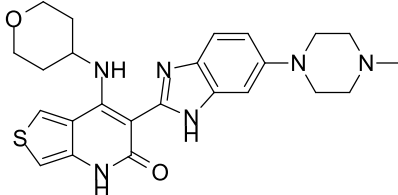
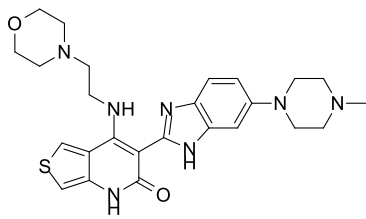
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(4-metoxibenzil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52-7,43 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H); ESI [M+H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S + H]⁺ 465,2		
A19: 4-(ciclopentilamino)-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		59 mg (36%); Sólido amarelo 2HCl
Etapa 01: Reagentes (método geral C): 7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (242 mg, 0,31 mmol), ciclopentilamina (80 mg, 0,93 mmol), DMF (4 mL); MS calcd; MS ESI [M+H]⁺ 715,2, calculado para [C₃₄H₃₇F₃N₆O₄S₂+H]⁺ 715,2		
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 4-(ciclopentilamino)-7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (245 mg), TFA (6 mL), conc,HCl (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 2H); MS ESI [M+H]⁺ 463,2, calculado para [C₂₅H₃₀N₆OS+H]⁺ 463,2		

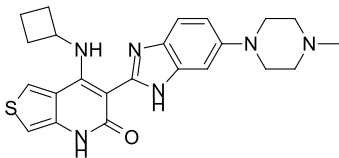
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A20: 3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		60 mg (35%); Sólido amarelo 2HCl
Etapas 01: Reagentes (método geral C): 7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno-[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (242 mg, 0,31 mmol), tetra-hidro-2H-pirano-4-amina (95 mg, 0,93 mmol), DMF (4 mL). MS calcd; MS ESI [M+H]⁺ 731,2, calculado para [C₃₄H₃₇F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 731,2		
Etapas 02 : Reagentes (método geral D): 7-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (250 mg), TFA (4 mL), HCl conc (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); MS ESI [M+H]⁺ 479,1, calculado para [C₂₅H₃₀N₆O₂S+H]⁺ 479,2		
A21: 4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(piperazin-1-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		74 mg (82 %); sólido bronze; 2TFA

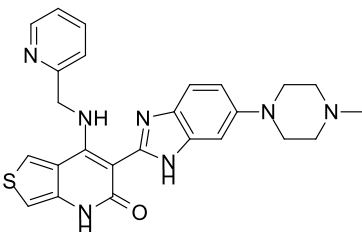
Exemplo/nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
terc-Butil-4-(4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (77,8 mg, 0,13 mmol) em DCM (20 mL) foi tratado com TFA (2 mL) em ta. A reação foi agitada 2,5 h antes de ser concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC prep. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=9,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,74-3,61 (br m, 2H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 6H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,4, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{OS} + \text{H}]^+$ 465,2.		
A22: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-4-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (9%); sólido amarelo; Sal TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidro-tieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,3 mmol), piridin-4-ilmetanamina (0,09 mL, 0,89 mmol). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 724,2, calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 724,2.		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-4-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona, TFA (4 mL), HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 2H), 3,00 (m, 3H). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{OS} + \text{H}]^+$ 472,2.		

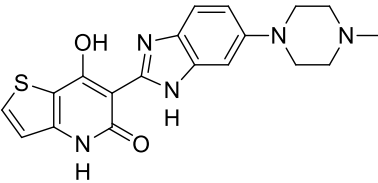
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
--------------------	-----------	----------------------------

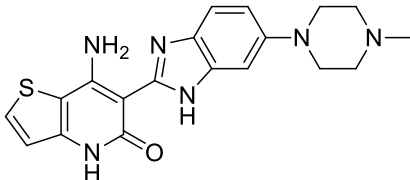
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A23: 4-amino-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		43 mg (18%); Sólido amarelo pálido 2HCl
Reagentes (método geral A1): etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (160 mg, 0,52 mmol), 4-aminotiofeno-3-carbonitrila (65 mg, 0,52 mmol), LDA (2,6 mL, 1 M em THF/hexano, 2,35 mmol), THF anh (6,0 mL)		
¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); MS ESI [M+H] ⁺ 381,1, calculado para [C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS+H] ⁺ 381,1		
A24: 4-(ciclopentilamino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		11 mg (5%); Sólido amarelo 2HCl
Etapa 01: Reagentes (método geral C): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (223 mg, 0,29 mmol), ciclopentilamina (73 mL, 0,72 mmol), DCM (10 mL). MS ESI [M+H] ⁺ 701,2, calculado para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 701,2		
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 4-(ciclopentilamino)-1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (180 mg, 0,25 mmol), TFA (7 mL), HCl conc (1 mL). ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 6H), 1,38-1,37 (m, 2H), 1H fundido com H ₂ O; MS ESI [M+H] ⁺ 449,2, calculado para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ OS+H] ⁺ 449,2.		

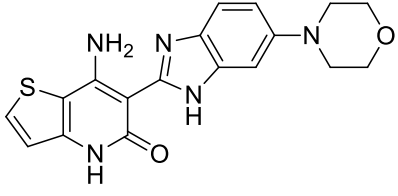
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A25: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		12 mg (4%); Sólido marrom escuro 2HCl
Etapa 01: Reagentes (método geral C): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (380 mg, 0,49 mmol), tetra-hidro-2H-pirano-4-amina (125 mg, 1,23 mmol), DCM (10 mL). MS ESI [M+H]⁺ 717,2, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,2		
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (110 mg, 0,15 mmol), TFA (4 mL), HCl conc (0,5 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2 H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H); MS ESI [M+H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2		
A26: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		38 mg (26%); Sólido amarelo Base livre
Etapa 01: Reagentes (método geral C): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e /ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (229 mg, 0,30 mmol), 2-morfolinoethanamina (97 mg, 0,75 mmol), DCM (6 mL).MS ESI [M+H]⁺ 746,2, calculado para [C₃₄H₃₈F₃N₇O₅S₂+H]⁺ 746,2		

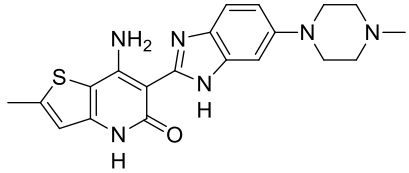
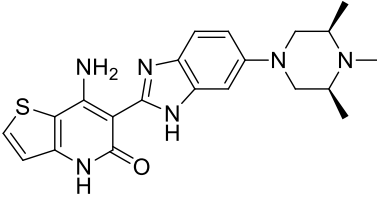
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (210 mg, 0,28 mmol), TFA (4 mL), HCl conc (0,5 mL). ^1H RMN (Base livre, 400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,75 (br.s, 4H), 3,21 (br.s, 4H), 2,85 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 8 H), 2,38 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,2, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 494,2		
A27: 4-(ciclobutilamino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		30 mg (20%); Sólido amarelo 2HCl
Etapa 01: Reagentes (Método geral C): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (229 mg, 0,30 mmol), ciclobutilamina (53 mg, 0,75 mmol), DCM (6 mL) MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 687,1, calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 687,2		
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 4-(ciclobutilamino)-1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (210 mg, 0,28 mmol), TFA (4 mL), conc,HCl (0,5 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,2, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 435,1		

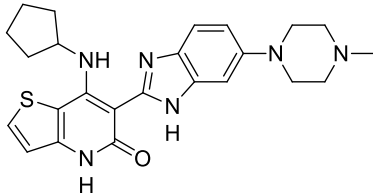
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A28: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		15 mg (13%); Sólido amarelo pálido 2HCl
Etapa 01: Reagentes (método geral C): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[3,4-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (168 mg, 0,22 mmol), 2-Picolilamina (60 mg, 0,55 mmol), DCM (4 mL) MS ESI [M+H] ⁺ 724,1, calculado para [C ₃₄ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 724,2		
Etapa 02: Reagentes (método geral D): 1-(4-metoxibenzil)-3-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (65 mg, 0,09 mmol), TFA (3 mL), HCl conc (0,5 mL). ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); MS ESI [M+H] ⁺ 472,2, calculado para [C ₂₅ H ₂₅ N ₇ OS+H] ⁺ 472,2		

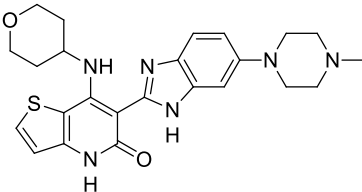
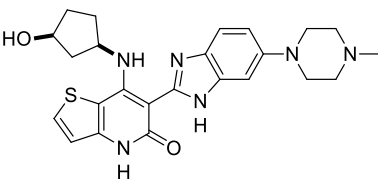
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A29: 7-hidróxi-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		6,6 mg (10%); Sólido amarelo pálido; TFA

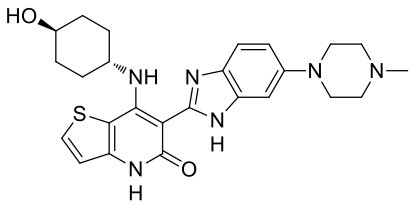
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral A1): 1-(4-metoxibenzil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,75 g, 2,6 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,79 g, 2,6 mmol), KHMDS (13 mL, 13 mmol), THF (30 mL). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,64 (br. s, 1H), 12,64 (br.s., 1H), 7,52 (br. s., 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 5,35 (br. s., 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (br.s., 4H), 2,62 (br. s., 4H), 2,39 (br.s., 3 H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,4, calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,18. Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,090 g, 0,18 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,52-13,14 (m, 2 H), 11,25 (s, 1H), 9,79 (br. s, 1H), 7,81 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=9,0$, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,3, calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 382,45.		
A30: 7-amino-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		1,5 g (79%) sólido amarelo base livre

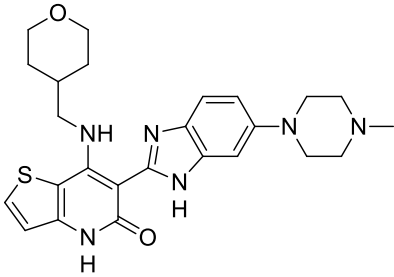
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A solução de 3-aminotiofeno-2-carbonitrila (951 mg, 7,67 mmol) and etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (2,316 g, 7,67 mmol) em THF anidro (55 mL) foi aquecida até 40 °C em banho de óleo e LiHMDS (30,7 mL, 1,0 M em THF, 30,7 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura de reação resultante foi agitada a 40 °C por 2 h então, resfriada até ta e extinta com NH₄Cl satd aq em banho de gelo. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com DCM e filtrado. A torta do filtro foi triturado novamente com MeOH então o filtrado para gerar o composto do título como um bright sólido amarelo (1,495 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,34 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 10,73-10,47 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,52–7,43 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i>=5,3 Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); MS ESI [M + H]⁺ 381,5, calculado para [C₁₉H₂₀N₆OS + H]⁺ 381,1.		
A31: 7-amino-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (13 %); sólido branco; HCl

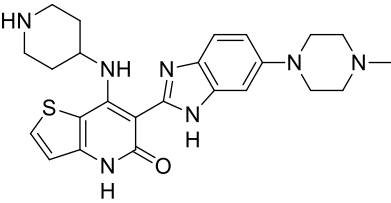
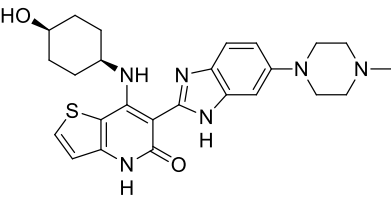
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
LiHMDS (1,0 M em THF, 1,7 mL, 1,7 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 min a uma solução agitada de 3-aminotiofeno-2-carbonitrila (0,425 g, 0,34 mmol), etil-2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,103 g, 0,36 mmol) em THF anh (10 mL) em ta sob Ar. A reação foi aquecida a 40 °C por 1 h e diretamente purificada por cromatografia rápida (MeOH em CH₂Cl₂ 0-10 %) seguido por HPLC prep. O material foi novamente recristalizado a partir de EtOAc/hexanos e triturado com MeOH. O sólido cinza resultante (25 mg) foi suspenso em MeOH e tratado com HCl (1,0 M em Et₂O, 0,14 mL) em ta. A reação foi concentrada sob pressão reduzida. Base livre: ¹H RMN (400 MHz, DMF-<i>d</i>₇) δ 11,94 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,40 (br s, 4H). *três prótons intercambiáveis são possivelmente obscurecidos por um pico devido a H₂O e DMF-<i>d</i>₇; MS ESI [M+H]⁺ 368,2, calculado para [C₁₈H₁₇N₅O₂S+H]⁺ 368,1.		
A32: 7-amino-2-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		124 mg (44%); sólido marrom; TFA
Reagentes (método geral A1): 3-amino-5-metiltiofeno-2-carbonitrila (0,080 g, 0,58 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,18 g, 0,58 mmol), LDA (2,6 mL, 2,6 mmol), THF (5 mL). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,75 (br. s., 1H), 9,84 (br. s., 1H), 7,53 (br.s., 1H), 7,24 (br.s., 1H), 6,98 (br.s., 1H), 6,77 (br. s., 1H), 3,82-3,39 (m, 7H), 3,22 (br. s., 2H), 3,08-2,76 (m, 5H), 2,56 (br.s., 3H); MS ESI [M+H]⁺ 395,3, calculado para [C₂₀H₂₂N₆OS+H]⁺ 395,5.		
A33: 7-amino-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		43 mg (18%); sólido amarelo; 2HCl

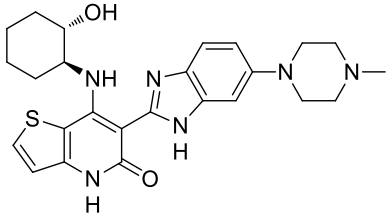
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Reagentes (método geral A1): etil-2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (165 mg, 0,5 mmol), 3-aminotiofeno-2-carbonitrila (124 mg, 1 mmol), LDA (1,0 M em THF/hex, 2,5 mL, 2,5 mmol), THF (8 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=9,0$, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,56 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,3, calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 409,17.		
A34: 7-(ciclopentilamino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		77 mg (26%); sólido marrom; TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidro-tieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (0,41 g, 0,54 mmol), ciclopentilamina (0,13 mL, 1,3 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 701,3, calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 701,2.		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 7-(ciclopentilamino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,38 g, 0,54 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,99 (br.s, 1H), 12,11 (br.s, 1H), 11,87 (s, 1H), 9,65 (br. s, 1H), 8,04 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 1H), 7,32-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,88 (d, $J=3,5$ Hz, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 6H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3, calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 449,2.		

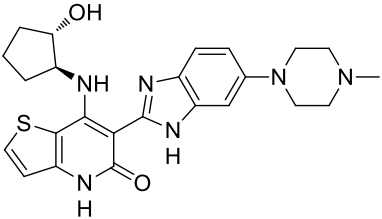
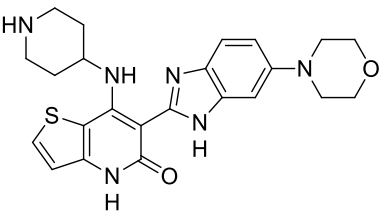
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A35: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		69 mg (52%); sólido amarelo; TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidro-tieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (0,18 g, 0,23 mmol), tetra-hidro-2H-pirano-4-amina (0,058 mL, 0,58 mmol), MeCN (5 mL). MS ESI [M+H]⁺ 717,3, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,2. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,17 g, 0,23 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ13,02 (br.s, 1H), 12,18 (br. s, 1H), 11,92 (s, 1H), 9,63 (br.s, 1H), 8,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 1 H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,57 (d, J=9,0 Hz, 4H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,88 (d, J=3,8 Hz, 3H), 2,13 (d, J=3,3 Hz, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H); MS ESI [M+H]⁺ 465,3, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.		
A36: 7-(((1R*,3S*)-3-hidrox ciclopentil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		33 mg (28%); sólido amarelo; TFA

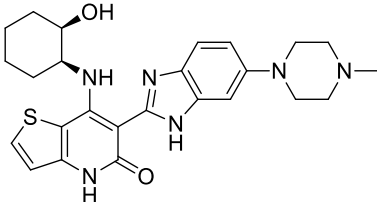
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (0,15 g, 0,20 mmol), (1S*,3R*)-3-aminociclopentanol (0,070 g, 0,50 mmol), DCM (10 mL). MS ESI [M+H]⁺ 717,3, calculado para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,2. Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 7-(((1R*,3S*)-3-hidroxíciclopentil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,14 g, 0,20 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ8,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 1H); MS ESI [M+H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.		
A37: 7-(((1r,4r)-4-hidroxíciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		10 mg (9%), sólido amarelo; base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,24 mmol), trans-4-aminociclohexanol (0,11 g, 0,96 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI [M+H]⁺ 731,2 calculado para [C₃₄H₃₇F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 731,2.		

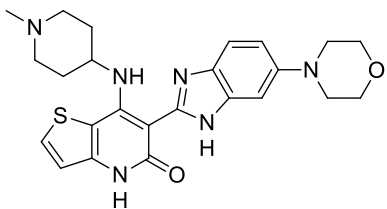
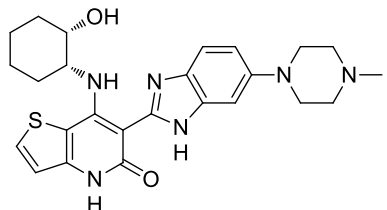
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: (método geral D): 7-(((1r,4r)-4-hidroxíciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]pi-ridin-5(4H)-ona (bruto, 0,24 mmol), TFA (7 mL), HCl (1 mL); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 479,3.		
A38: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		24 mg (32%) sólido amarelo Base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,16 mmol), 4-aminometiltetra-hidropirano (0,074 g, 0,64 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,3, calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)metil)amino)-tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,16 mmol), TFA (7 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,3, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2.		

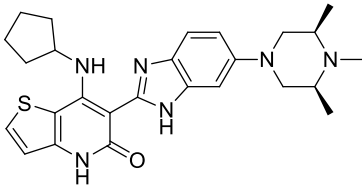
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A39: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		17 mg (19%) Sólido marrom Base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), terc-butil-4-aminopiperidina-1-carboxilato (0,16 g, 0,80 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 816,2, calculado para $[C_{38}H_{44}F_3N_7O_6S_2 + H]^+$ 816,2		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): terc-butil-4-((4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il)amino)piperidina-1-carboxilato (bruto, 0,20 mmol), TFA (6 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1 H), 3,27-3,16 (m, 6H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 464,2, calculado para $[C_{24}H_{29}N_7OS + H]^+$ 464,2.		
A40: 7-(((1S,4S)-4-hidroxíciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		35 mg (30%), sólido amarelo; base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,24 mmol), cis-4-aminociclohexanol (0,11 g, 0,96 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731,2, calculado para $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: (método geral D): 7-(((1S,4S)-4-hidroxíciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,24 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88-7,82 (m, 1H), 7,56-7,41 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,13-1,81 (m, 8H); MS ESI [M+H]⁺ 479,2, calculado para [C₂₅H₃₀N₆O₂S + H]⁺ 479,2		
A41: 7-(((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (23%), sólido amarelo; base livre
Etapa 1: (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), (1S, 2S)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI [M+H]⁺ 731,2, calculado para [C₃₄H₃₇F₃N₆O₅S₂ + H]⁺ 731,2		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,14 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 4H); MS ESI [M+H]⁺ 479,3, calculado para [C₂₅H₃₀N₆O₂S + H]⁺ 479,3		

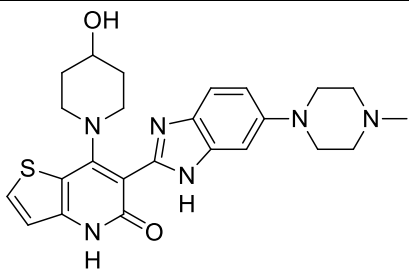
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A42: 7-(((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		20 mg (13%), sólido amarelo; base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,32 mmol), (1S,2S)-2-aminociclopentanol (0,13 g, 1,3 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717,2 calculado para $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717,2		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,32 mmol), TFA (5 mL), HCl (5 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,07 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,76-2,64 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,2 calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465,2		
A43: 6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		11 mg (12%), sólido marrom; base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), terc-butil-4-aminopiperidina-1-carboxilato (0,16 g, 0,8 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 803,2, calculado para $[C_{37}H_{41}F_3N_6O_7S_2 + H]^+$ 803,2.		

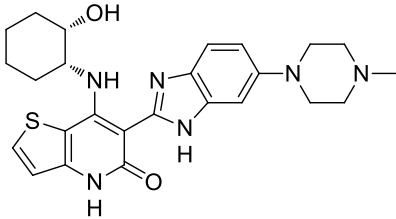
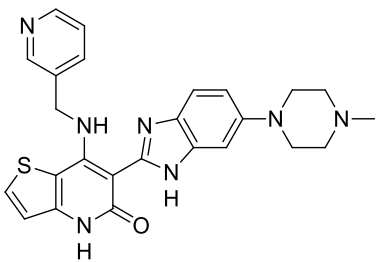
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): terc-butil-4-((4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il)-amino)piperidina-1-carboxilato (bruto, 0,20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,3, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 451,2.		
A44: 7-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		20 mg (21%), sólido amarelo; base livre
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,60-1,44 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2.		

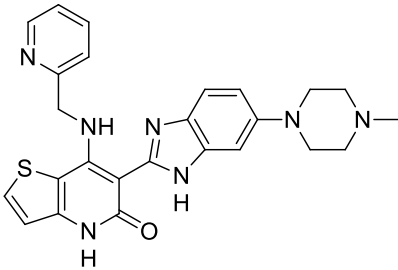
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A45: 7-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		33 mg (30%), sólido marrom; base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), terc-butil-4-aminopiperidina-1-carboxilato (0,16 g, 0,8 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717,2, calculado para $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717,2.		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-7-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(5 e/ou 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,24 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,61-2,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,2, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465,2.		
A46: 7-(((1R,2S)-2-hidrox ciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		12 mg (4%), sólido amarelo; base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), (1S,2R)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731,2, calculado para $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2.		

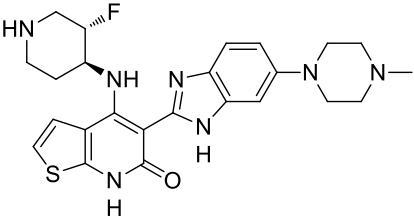
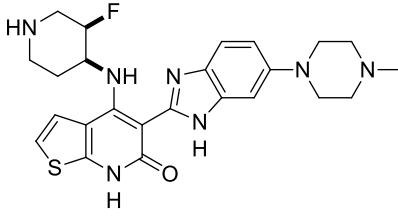
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(((1R,2S)-2-hidroxíciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,55- 7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (br s, 4H), 2,70 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2		
A47: 7-(ciclopentilamino)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiper-azin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		21 mg (18%); sólido marrom; TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-5 e/ou 6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-di-hidro-tieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,2 mmol), ciclopentilamina (0,1 mL), DMF (6 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 729,2, calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 729,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(ciclopentilamino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(1-((trifluoro-metil)sulfonil)-5 e/ou 6-((3s,5r)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,2 mmol), TFA (6 mL), e HCl conc. (0,5 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 5H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,94-1,70 (m, 6H), 5,10 (d, $J=6,0$ Hz, 6H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,3, calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}\text{S}+\text{H}]^+$ 477,2.		

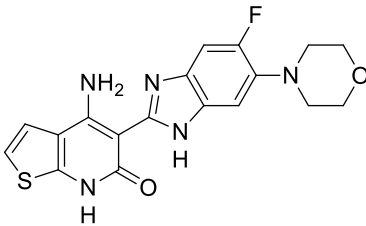
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A48: 7-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		19 mg (16%); sólido amarelo; TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-5 e/ou 6-(1-((trifluorometil)-sulfonil)-6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-di-hidrotieno-[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,2 mmol), tetra-hidro-2H-pirano-4-amina (0,1 mL), DMF (6 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 745,1, calculado para $[C_{35}H_{39}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 745,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-7-((tetra-hidro-2H-pirano-4-il)amino)-(5 e/ou 6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-6-((3s,5r)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,2 mmol) TFA (6 mL), e HCl conc. (0,5 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,52 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 493,3, calculado para $[C_{26}H_{32}N_6O_2S+H]^+$ 493,2.		
A49: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-morfolinotieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		134 mg (79%); sólido amarelo; Sal TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,3 mmol), morfolina (0,08 mL, 0,897 mmol). MS ESI $[M+H]^+$ 703,2, calculado para $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-morfolinotieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,3 mmol), TFA (5 mL), HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,46 (s, 1H), 9,98 (br. s, 1H), 8,17 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=9,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,92–3,84 (m, 2H), 3,70–3,62 (m, 4H), 3,62–3,57 (m, 2H), 3,35–3,28 (m, 4H), 3,28–3,13 (m, 2H), 3,11–2,99 (m, 2H), 2,89 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,3, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 451,2.		
A50: 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		126 mg (73%); sólido amarelo; Sal TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), piperidin-4-ol (91 mg, 0,897 mmol), TFA (4mL), HCl conc. (1 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,2, calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}]^+$ 717,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,3 mmol), TFA (5 mL), HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,26 (br.s, 1H), 12,33 (s, 1H), 10,04 (br.s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,36–7,28 (m, 1H), 7,23 (br.s., 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98–3,83 (m, 2H), 3,75–3,66 (m, 2H), 3,66–3,39 (m, 3H), 3,25–3,10 (m, 4H), 3,10–2,97 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,86–1,72 (m, 2H), 1,54–1,39 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,3, calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 465,2.		

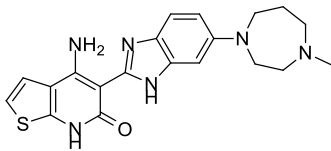
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A51: 7-(((1R,2S)-2-hidrox ciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		15 mg (15%), sólido amarelo; base livre
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,20 mmol), (1S,2R)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731,2; calculado para $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2. Etapas 2: Reagentes (Método geral D): 7-(((1R,2S)-2-hidrox ciclohexil)amino)-4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, <i>MeOD-d</i>₄) δ 7,82 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i>=5,5 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (br s, 4H), 2,70 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); MS ESI $[M+H]^+$ 479,2; calculado para $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479,2.		
A52: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		57mg (27%); sólido amarelo; Sal TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,3 mmol), piridin-3-ilmethanamina (0,09 mL, 0,90 mmol). MS ESI $[M+H]^+$ 724,2, calculado para $[C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2+H]^+$ 724,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,3 mmol), TFA (4 mL), HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92-8,81 (m, 1H), 8,78-8,67 (m, 1H), 8,56-8,45 (m, 1H), 8,00–7,85 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,41-3,22 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{OS}+\text{H}]^+$ 472,2.		
A53: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		100 mg (48%); sólido amarelo; Sal TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,3 mmol), piridin-2-ilmethanamina (0,09 mL, 0,897 mmol). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 724,2, calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 724,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (bruto, 0,3 mmol), TFA (4 mL), HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 3H). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{OS}+\text{H}]^+$ 472,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A54: 4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		113 mg (53%); sólido amarelo; 2 TFA
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,23 g, 0,30 mmol), (3S,4S)-terc-butil-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (0,20 g, 0,90 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702,2, calculado para $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702,32. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (3S,4S)-terc-butil-3-flúor-4-((7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato (0,23 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 2H), 4,41 (br.s, 1H), 3,90-3,56 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 482,2, calculado para $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482,2.		
A55: 4-(((3R*,4S*)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		114 mg (54%); sólido marrom; 2 TFA

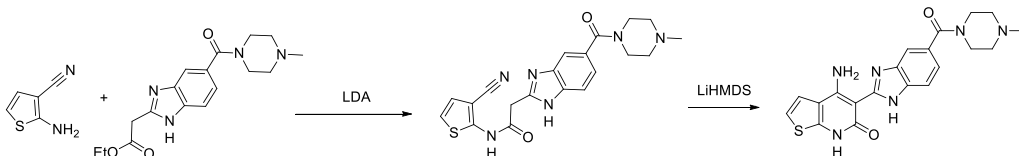
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,23 g, 0,30 mmol), (3R*,4S*)-terc-butil-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (0,20 g, 0,90 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702,2, calculado para $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702,32.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (3R*,4S*)-terc-butil-3-flúor-4-((7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato (0,23 g, 0,30 mmol), TFA (7 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=2,1, 8,9$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J=46,7$ Hz, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,78 (d, $J=12,6$ Hz, 3H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,49 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), 3,41 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J=3,5$ Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,42-2,23 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 482,2, calculado para $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482,2.		
A56: 4-amino-5-(5-flúor-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-tieno-[2,3b]-piridin-6(7H)-ona		40 mg (16%); Sólido marrom claro HCl
Reagentes (método geral-A1): etil-2-(5-flúor-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (186 mg, 0,60 mmol), 2-amino-2-cianotiofeno (75 mg, 0,60 mmol), LDA (3,0 mL, 1 M em THF/hex, 3,0 mmol) THF anh (6,0 mL); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 4H), 3,30 - 3,27 (m, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 386,2, calculado para $[C_{18}H_{16}FN_5O_2S+H]^+$ 386,1.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A57: 4-(((1S,2R)-2-hidróxi-ciclohexil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		36 mg (25%), Sólido amarelo; Base livre
Etapas 1: (Método geral C) 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluoro-metil)-sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,14 g, 1,2 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731,2, calculado para $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ calcd 731,2 Etapas 2: (Método geral D) 4-(((1S,2R)-2-hidroxyciclohexil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL); ^1H RMN (400 MHz, <i>MeOD-d</i>₄) δ ppm 7,53 (d, <i>J</i>=5,99 Hz, 1 H), 7,48 (br. s, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i>=5,99 Hz, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 1 H), 4,38 - 4,47 (m, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 4 H), 2,65 - 2,75 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,08 - 2,17 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 4 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H); MS ESI $[M+H]^+$ 479,2, calculado para $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479,2.		
A58: 4-(((1S,2R)-2-hidróxi-ciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		23 mg (17%), sólido amarelo; Base livre

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: (método geral C) 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)-sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometano-sulfonato (bruto, 0,30 mmol), (1R,2S)-2-aminociclopentanol (0,10 g, 1,2 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ calcd 717,2, observado 717,2		
Etapa 2: (Método geral D) 4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclopentil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL); ^1H RMN (400 MHz, <i>MeOD-d</i>₄) δ ppm 7,55 (d, <i>J</i>=5,99 Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 1 H), 7,09 (d, <i>J</i>=5,87 Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 1 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,32 - 4,39 (m, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 4 H), 2,62 - 2,74 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 1,89 - 2,15 (m, 4 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,2, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465,2		
A59: 4-amino-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo-[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		28 mg (7%); sólido marrom; TFA
Reagentes (Método geral A2): etil-2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (255 mg, 0,8 mmol), 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (100 mg, 0,8 mmol), LDA (1,0 M em THF/hex, 4 mL, 4 mmol), THF (10 mL), 45 °C, 2 h. 82 mg da mistura de não ciclizado e ciclizado foi obtido que foi reciclado com KOBu^t (1,0 M em THF, 1,0 mL, 1 mmol) em THF (10 mL), ta, 30 min então 35 °C, 1 h; ^1H RMN (400 MHz, <i>CD</i>₃<i>OD</i>) δ 6,23 (d, <i>J</i>=9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i>=5,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i>=9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i>=2,0 Hz, 1H), 4,00-3,30 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 395,5, calculado para $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]^+$ 395,2		

[00151] Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método geral A3.

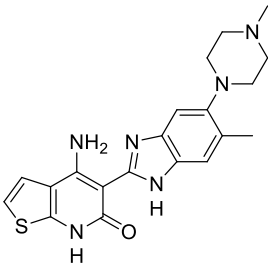
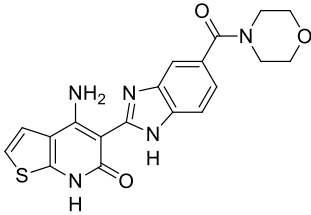
A60: 4-amino-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]-piridin-6(7H)-ona



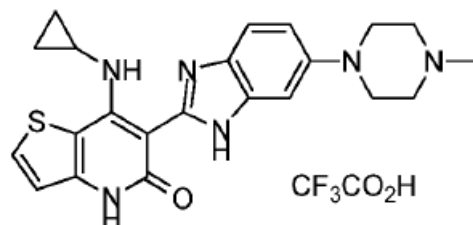
[00152] LDA (1,0 M em THF/hexanos, 2,3 mL, 2,3 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 15 min em ta a uma suspensão agitada de etil-2-(6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,150 g, 0,45 mmol) and 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (0,056 g, 0,45 mmol) em anh. THF (20 mL) sob Ar. A adição foi feita inicialmente em ta e depois de 5 minutos a 35 °C. O aquecimento foi continuado a 35 °C por 1 h antes de a mistura de reação ser resfriada até ta, extinta com NH₄Cl aq e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por RP HPLC gerou N-(3-cianotiofen-2-il)-2-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetamida*TFA como um sólido marrom claro (82 mg, 35 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1 H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 2 H), 3,25 - 3,81 (m, 8 H), 2,97 (s, 3 H).

[00153] Etapa 2. O produto da reação anterior foi filtrado por PoraPak (2 g, usando MeOH então 2 M NH₃ em MeOH) e seco. Uma solução THF anh (12 mL) do material (0,055 g, 0,13 mmol) sob Ar foi tratado com LiHMDS (1,0 M em THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) ao longo de 3 min em ta, agitado por 10 min e aquecido a 45 °C por 95 min. A reação foi então, resfriada até ta, extinta com NH₄Cl aq, concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC prep. Filtração por PoraPak (2 g) e trituração com CH₂Cl₂ gerou o composto do título como um sólido amarelo claro 3,6 mg (3 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 - 7,77 (m, 2 H), 7,51 (d, J=5,80 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,30, 1,30 Hz, 1 H), 7,14 (d,

$J=5,80$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,92 (m, 4 H), 2,48 - 2,70 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H). MS ESI $[M + H]^+$ 409,2, calculado para $[C_{20}H_{20}N_6O_2S + H]^+$ 409,2.

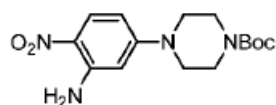
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A61: 4-amino-5-(6-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		19 mg (7 %); sólido bronze laranja; TFA
Reagentes (método A3): Etapa 1: etil-2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,17 g, 0,53 mmol), 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (72 mg, 0,53 mmol), LDA (1,0 M em THF/hexanos, 1,7 mL, 1,7 mmol) em THF anh (12 mL). Etapa 2: LiH-MDS (1,0 M em THF, 1,7 mL, 1,7 mmol) em THF anh (20 mL).		
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,12 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H), 3,58 - 3,59 (m, 2 H), 3,43-3,23 (m., 4 H), 3,07 - 3,22 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). MS ESI $[M+H]^+$ 395,1, calculado para $[C_{20}H_{22}N_6OS + H]^+$ 395,2.		
A62: 4-amino-5-(5-(morfo-line-4-carbonil)-1H-benzo-[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		6,5 mg (2 %); sólido branco; base livre
Reagentes (método A3): Etapa 1: etil-2-(6-(morfolina-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,22 g, 0,70 mmol) e 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (84 mg, 0,70 mmol), LiHMDS (1,0 M em THF, 3,5 mL, 3,5 mmol) em THF anh. (24 mL). Etapa 2: LiHMDS (1,0 M em THF, 1,2 mL, 1,2 mmol) em THF anh (20 mL).		
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,30$, 1,50 Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H), 3,58 - 3,88 (m, 8 H). MS ESI $[M+H]^+$ 396,2, calculado para $[C_{19}H_{17}N_5O_3S + H]^+$ 396,1		

A63: 7-(ciclopropilamino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]-piridin-5(4H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato



[00154] Uma suspensão de 7-hidróxi-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (58 mg, 0,152 mmol) em DCM anidro (1 mL) foi adicionado Tf_2O (0,55 mL, 0,916 mmol) gota a gota em ta. A mistura de reação resultante foi agitada em ta durante a noite antes da adição de ciclopropanamina (100 mg, 1,83 mmol) a 0 °C gota a gota. A mistura de reação resultante foi agitada a 40 °C durante a noite e diluída com DCM seguido por lavagem com NaHCO_3 satd. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em MeOH e correu por PoraPak seguido por remoção do solvente sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por HPLC prep para gerar o composto do título como um sólido amarelo (5 mg, 6% rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421,2, calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS} + \text{H}]^+$ 421,2.

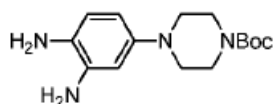
A64: 4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona
terc-butil-4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato



[00155] Uma mistura de 5-cloro-2-nitroanilina (2,5 g, 14,48 mmol),

terc-butil piperazina-1-carboxilato (3,24 g, 17,38 mmol) e K_2CO_3 (4,0 g, 28,96 mmol) em DMSO (100 mL) foi agitada a 100 °C por 3 dias. H_2O (150 mL) foi então adicionada com agitação, filtrada por sucção, rinsada com H_2O e seca para gerar o composto do título como um sólido marrom (2,6 g, 57%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H), 6,27 (dd, $J=9,66$, 2,64 Hz, 1 H), 6,21 - 6,11 (m, 2 H), 5,95 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,54 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 4 H), 1,50 (s, 9 H); MS ESI $[M+H]^+$ 323,2, calculado para $[C_{15}H_{22}N_4O_4+H]^+$ 323,2.

terc-butil-4-(3,4-diaminofenil)piperazina-1-carboxilato



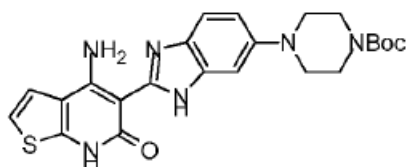
[00156] A uma suspensão de terc-butil-4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato (2,6 g, 8,04 mmol) em MeOH (150 mL) foi adicionado 10% Pd/C (130 mg, 5% em peso.). A mistura resultante foi hidrogenada sob balão de H_2 O/N. A mistura de reação resultante foi filtrada, concentrada e seca para gerar o composto do título como um sólido marrom escuro (2,29 g, 97%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H), 6,39 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 6,34 (dd, $J=8,28$, 2,51 Hz, 1 H), 3,60 - 3,53 (m, 4 H), 3,46 - 3,23 (m, 4 H), 3,02 - 2,95 (m, 4 H), 1,49 (s, 9 H); MS ESI $[M+H]^+$ 293,1, calculado para $[C_{15}H_{24}N_4O_2+H]^+$ 293,2.

terc-butil-4-(2-(2-etóxi-2-oxoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-carboxilato

[00157] A uma solução de terc-butil-4-(3,4-diaminofenil)piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,34 mmol) em EtOH (3 mL) foi adicionado etil-3-etóxi-3-iminopropionato cloridrato (190 mg, 0,68 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 60 °C por 3 h. Após remoção de solventes, esta foi diluída com DCM (10 mL), ajustada para pH $\approx$ 8 com $NaHCO_3$ satd e separada. A aquosa foi extraída com DCM (10 mLx2) e os extratos combinados foram secos em $NaSO_4$, então, concentrada e puri-

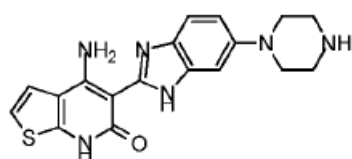
ficada por cromatografia rápida (gradiente: 100% EtOAc, então MeOH/DCM 0-20%) para gerar o composto do título como um sólido laranja escuro (116 mg, 87%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 - 7,40 (m, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 2 H), 4,22 (q, $J=7,11$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 1 H), 3,61 (br. s., 4 H), 3,11 (br. s., 4 H), 1,50 (s, 9 H), 1,28 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2, calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ 389,2.

terc-butil-4-(2-(4-amino-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-carboxilato



[00158] De acordo com o método geral A, a uma solução de 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrila (64 mg, 0,52 mmol), terc-butil-4-(2-(2-etóxi-2-oxoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,52 mmol), LiHMDS (1 M em THF, 2,0 mL, 2,06 mmol.) foram usados para gerar o composto do título como um sólido marrom claro (88 mg, 35%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,72 - 12,61 (m, 1 H), 12,13 - 12,02 (m, 1 H), 10,72 - 10,55 (m, 1 H), 8,01 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,43 (m, 1 H), 7,24 - 7,10 (m, 2 H), 6,93 - 6,87 (m, 1 H), 3,52 - 3,44 (m, 4 H), 3,07 - 3,00 (m, 4 H), 1,45 - 1,40 (m, 9 H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 467,2.

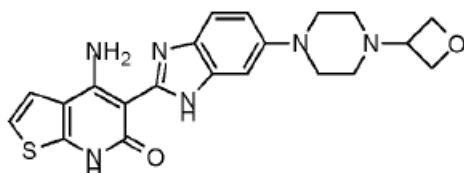
4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



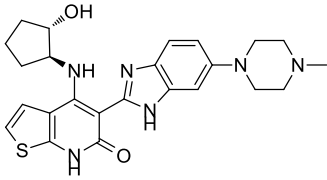
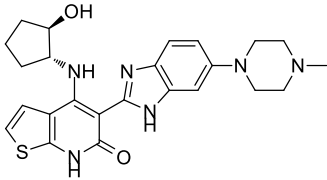
[00159] Uma mistura de terc-butil-4-(2-(4-amino-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-

carboxilato (83 mg, 0,178 mmol) in TFA (1 mL) foi agitada em ta por 2 h antes de concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (20 mL) e corrido por PoraPak então concentrado para gerar o composto do título como um sólido amarelo (45 mg, 69%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,65 - 12,58 (m, 1 H), 10,77 - 10,61 (m, 1 H), 8,03 – 7,94 (m, 1 H), 7,59 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 - 7,10 (m, 2 H), 6,92 - 6,86 (m, 1 H), 3,09 - 3,01 (m, 4 H), 2,94 - 2,88 (m, 4 H); o sinal devido a NH_2 não pode ser prontamente detectado. MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2, calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 367,1.

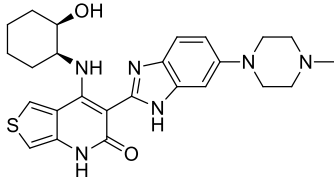
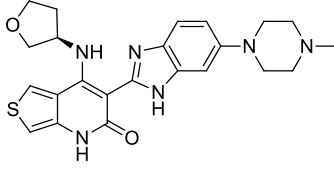
A65: 4-amino-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

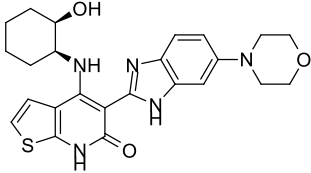


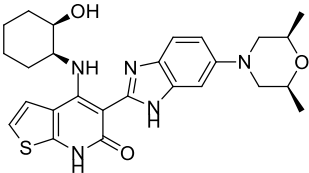
[00160] Uma mistura de 4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (45 mg, 0,123 mmol), oxetan-3-ona (8,8 mg, 0,123 mmol), e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120 mg, 0,552 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada em ta durante a noite então filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC prep. para gerar o composto do título como sal TFA como um sólido amarelo (50 mg, 76%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J=8,91$ Hz, 2 H), 7,18 (d, $J=6,02$ Hz, 1 H), 4,98 - 4,87 (m, 4H), 4,54 - 4,45 (m, 1 H), 3,63 - 3,40 (m, 8 H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,2, calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 423,2.

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A66: 4-(((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		35 mg (23%); sólido marrom; 2 HCl
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,22 g, 0,29 mmol), (1S,2S)-2-aminociclopenta-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 585,4, calculado para $[C_{32}H_{36}N_6O_3S+H]^+$ 585,3. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 2-(4-(((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5- e 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,28 mmol), TFA (5 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ = 7,75 - 7,60 (m, 2 H), 7,41 (br. s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,15 - 4,04 (m, 1 H), 4,02 - 3,89 (m, 2 H), 3,73 - 3,61 (m, 2 H), 3,28 - 3,14 (m, 5 H), 3,00 (br. s., 3 H), 1,99 - 1,84 (m, 2 H), 1,76 - 1,46 (m, 3 H), 1,43 - 1,31 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,3, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.		
A67: 4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		45 mg (29%); sólido marrom; 2 HCl

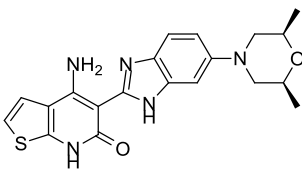
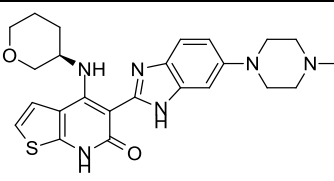
Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,22 g, 0,29 mmol), (1R,2R)-2-aminociclopenta-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 585,4, calculado para $[C_{32}H_{36}N_6O_3S+H]^+$ 585,3. Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 2-(4-(((1R,2R)-2-hidroxíciclopentil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5- e 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,28 mmol), TFA (5 mL), e HCl conc. (1 mL). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ = 7,76 - 7,62 (m, 2 H), 7,45 - 7,36 (m, 1 H), 7,35 - 7,26 (m, 1 H), 7,22 - 7,15 (m, 1 H), 4,14 - 4,05 (m, 1 H), 4,02 - 3,89 (m, 2 H), 3,74 - 3,62 (m, 2 H), 3,27 - 3,17 (m, 5 H), 3,00 (br. s., 3 H), 2,00 - 1,83 (m, 2 H), 1,74 - 1,47 (m, 3 H), 1,45 - 1,32 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,3, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.		
A68: 7-amino-6-(5-flúor-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		91 mg (32%); sólido marrom; 2 HCl
Reagentes (método geral A1): 3-amino-2-cianotiofeno (75 mg, 0,6 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (193 mg, 0,6 mmol), LDA (3 mL, 3 mmol), THF (8 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,03 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 399,2, calculado para $[C_{19}H_{19}FN_6OS + H]^+$ 399,4.		
A69: 4-amino-5-(7-flúor-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		49 mg (13%); sólido marrom; 2 HCl

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Reagentes (método geral A1): 2-amino-3-cianotiofeno (100 mg, 0,8 mmol), etil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (258 mg, 0,8 mmol), LDA (4 mL, 4 mmol), THF (10 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,69-3,36 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,03 (s, 3H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,2, calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{OS} + \text{H}]^+$ 399,4.		
A70: 4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		40 mg (22%); sólido amarelo; 2 HCl
Etapas 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,26 g, 0,34 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexan-1-ol (0,1 g, 0,85 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,3, calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2.		
Etapas 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-1-(4-metoxibenzil)-3-(5- e 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (220 mg bruto), TFA (5 mL), e HCl conc. (2 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,87-1,57 (m, 5H), 1,35-1,17 (m, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,4, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2.		
A71: (R)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		6 mg (3%); sólido amarelo; 2 HCl

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,19 g, 0,26 mmol), (R)-3-aminotetra-hidrofurano (0,06 g, 0,64 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 703,3, calculado para $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (R)-3-(5- and (6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidrofuran-3-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (bruto, 165 mg), TFA (4 mL), e HCl conc. (1,5 mL). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,85 (dd, $J=9,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,78-3,54 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 451,3, calculado para $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451,2.		
A72: 4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		19 mg (7%); sólido marrom; 2 HCl
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 4-(4-metoxibenzil)-6-(5- and 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidrotieno[3,2-b]piridin-7-il trifluoro-metanossulfonato (bruto, 0,51 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,23 g, 2,1 mmol), DMF (6 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 586,5, calculado para $[C_{32}H_{35}N_5O_4S+H]^+$ 586,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 2-(4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5- e 6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanosulfonato (0,38, 0,51 mmol), TFA (5 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 7,77 - 7,69 (m, 1 H), 7,64 - 7,57 (m, 1 H), 7,54 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 - 7,15 (m, 1 H), 4,09 - 3,96 (m, 5 H), 3,60 - 3,44 (m, 5 H), 1,98 - 1,52 (m, 6 H), 1,48 - 1,22 (m, 2 H); MS ESI [M+H]⁺ 466,4, calculado para [C₂₄H₂₇N₅O₃S+H]⁺ 466,2.		
A73: 5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		8 mg (6%); sólido marrom; TFA
Etapa 1: Reagentes (método geral C): 5-(5 and (6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,23 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,26 g, 0,23 mmol), DMF (1 mL). MS ESI [M+H]⁺ 746,5, calculado para [C₃₅H₃₈F₃N₅O₆S₂+H]⁺ 746,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-7-(4-metoxibenzil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona and 5-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(4-(((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)amino)-7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanosulfonato (0,094 g, 0,13 mmol), TFA (3 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,10 - 4,04 (m, 1 H), 4,04 - 3,89 (m, 3 H), 3,67 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 2,98 - 2,86 (m, 2 H), 2,02 - 1,89 (m, 2 H), 1,86 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,58 (m, 1 H), 1,52 - 1,40 (m, 1 H), 1,39 - 1,33 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6 H); MS ESI [M+H]⁺ 494,5, calculado para [C₂₆H₃₁N₅O₃S+H]⁺ 494,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
A74: 4-((2-metoxietil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		55 mg (33%); sólido amarelo escuro; TFA
Etapla 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), 2-metoxietanamina (0,10 mL, 1,2 mmol), DMF (4 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 691,4, calculado para $[C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 691,2.		
Etapla 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 2-(7-(4-metoxibenzil)-4-((2-metoxietil)amino)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5- e 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), TFA (5 mL), e HCl conc. (0,5 mL). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,56 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,99 - 3,86 (m, 2 H), 3,76 - 3,64 (m, 2 H), 3,58 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,42 - 3,34 (m, 7 H), 3,25 - 3,12 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H); MS ESI $[M+H]^+$ 439,5, calculado para $[C_{22}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 439,2.		
A75: 4-(((1R,2R)-2-hidroxíciclopentil)amino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		22 mg (16%); sólido amarelo; 2 HCl
Etapla 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e/ou 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (0,19 g, 0,26 mmol), (1R,2R)-2-aminociclopentanol (0,06 g, 0,64 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717,2, calculado para $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717,2.		

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de 4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)amino)-1-(4-metoxibenzil)-3-(5- e (6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (bruto, 165 mg), TFA (4 mL), e HCl conc. (1 mL). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 2,3Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 1H); MS ESI [M+H]⁺ 465,4, calculado para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.		
A76: 4-amino-5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		49 mg (31%); sólido amarelo esverdeado; TFA
Reagentes (método geral A2): etil-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato (0,10 g, 0,32 mmol), 2-aminotiofeno-3-carbonitrila (0,32 g, 0,32 mmol), LDA (1,0 M em THF/hex, 1,1 mL, 1,1 mmol), THF (1 mL), 45 °C, 1,5 h. 50 mg da mistura de não ciclizado e ciclizado foi obtido que foi reciclado com KOBu^t (1,0 M em THF, 1,3 mL, 1,3 mmol) em THF (10 mL), 45 °C, 2 h; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,03 - 3,92 (m, 2 H), 3,71 - 3,61 (m, 2 H), 2,92 - 2,77 (m, 2 H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6 H); MS ESI [M+H]⁺ 396,3, calculado para [C₂₀H₂₁N₅O₂S+H]⁺ 396,1.		
A77: (R)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetra-hidro-2H-pirano-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		66 mg (38%); sólido amarelo; TFA

Exemplo/Nome IUPAC	Estrutura	Rendimento; descrição; sal
Etapa 1: Reagentes (método geral C): uma mistura de 7-(4-metoxibenzil)-5-(5 e 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-4-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), (R)-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina (bruto in DCM, 1,5 mmol), DMF (5 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717,4, calculado para $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717,2.		
Etapa 2: Reagentes (método geral D): uma mistura de (R)-2-(7-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-((tetra-hidro-2H-pirano-3-il)amino)-6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5- e 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il trifluorometanossulfonato (bruto, 0,30 mmol), TFA, e HCl conc.. ¹ H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,00 - 3,80 (m, 3 H), 3,75 - 3,59 (m, 3 H), 3,53 - 3,41 (m, 2 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 3,29 - 3,11 (m, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,14 - 1,96 (m, 1 H), 1,83 - 1,66 (m, 2 H), 1,42 - 1,25 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465,3, calculado para $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.		

Exemplo B: Ensaio de Inibição HPK1

[00161] HPK1 ativo (MAP4K1) foi adquirido como uma fusão GST N-terminal de HPK1 humana (aa 1-346) de Invitrogen (cat # PV6355). A atividade de HPK1 foi medida usando um sistema de detecção ELISA indireta. GST-HPK1 (0,6 nM) foi incubado na presença de 12 μ M de ATP (Sigma cat# A7699), 5 mM de MOPS (pH 7,2), 2,5 mM de β -glicerol-fosfato, 5 mM de $MgCl_2$, 0,4 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0,05 mM TDT, em uma placa de microtitulação de 96 poços pré-revestida com 0,5 μ g/poço de proteína básica de mielina bovina (MBP) (Millipore, cat #13-110). Uma reação foi deixada prosseguir durante 30 minutos, seguido por 5 lavagens da placa com tampão de lavagem (solução salina tamponada com fosfato suplementada com Tween 20 a 0,2%) e incubação durante 30 min com 1: 3000 diluição de anticorpo policlonal de coelho anti-fosfo-treonina (Cell Signaling cat# 9381). A placa foi lavada 5 vezes com tampão de lavagem, incubada durante 30 min na presen-

ça de conjugado de anti-coelho de cabra e peroxidase de rabano silvestre (BioRad cat# 1721019, 1: 3000), lavada mais 5 vezes com tampão de lavagem e incubada na presença de substrato TMB (Sigma cat# T0440). A reação colorimétrica foi deixada continuar durante 5 minutos, seguindo por adição de solução de parada (0,5 N H₂SO₄) e quantificada por detecção a 450 nm com um leitor de placas monocromáticas (Molecular Devices M5).

[00162] A inibição do composto foi determinada a uma concentração fixa (10 µM) ou a uma concentração de inibidor variável (tipicamente 50 µM a 0,1 µM em uma titulação de resposta de 10 pontos). Os compostos foram pré-incubados na presença de enzima por 15 min antes da adição de ATP e a atividade restante foi quantificada usando o ensaio de atividade descrito acima. O % de inibição de um composto foi determinado utilizando a seguinte fórmula; % de inibição = 100 x (1 - (valor experimental - valor de fundo)/(alto controle de atividade - valor de fundo)). O valor da IC₅₀ foi determinado usando um ajuste de curva logística não linear de 4 pontos (XLfit4, IDBS) com a fórmula; $A + (B / ((x/C)^D))$, onde A = valor de fundo, B = intervalo, C = ponto de inflexão, D = parâmetro de ajuste de curva.

Exemplo C: Ensaio de Inibição FLT3

[00163] A inibição do composto FLT3 e LCK foi determinada usando o kit de ensaio Z'-LYTE Kinase baseado em FRET com peptídeo de tirosina 2 como substrato (Invitrogen cat # PV3191). O ensaio de quinase FLT3 foi realizado de acordo com as especificações sugeridas pelo fabricante com uma concentração de ATP de 940 µM e 1 nM de FLT3 (Invitrogen cat # PV3182) e 180 µM de ATP e 25 nM de LCK (Invitrogen cat # P3043) para a reação da LCK quinase. Os valores de % de inibição foram determinados de acordo com as instruções do fabricante e os valores de IC₅₀ foram obtidos usando um ajuste de curva logística não linear de 4 pontos (XLfit4, IDBS).

[00164] Na Tabela 1 abaixo, as faixas de valores de IC₅₀ para compostos exemplares são apresentadas. As faixas de IC₅₀ são indicadas como "A", "B" e "C", para valores inferiores ou iguais a 0,05 µM; aqueles maiores que 0,05 µM e inferiores ou iguais a 0,5 µM; e aqueles maiores que 0,5 µM, respectivamente.

Tabela 1: Dados de Inibição de HPK1, Lck e Flt3

Exemplo	Faixa de IC ₅₀		
	HPK1	Lck	Flt3
A1	A	B	A
A2	A	B	A
A3	C	-	-
A4	A	B	A
A5	C	C	-
A6	B	-	-
A7	A	B	A
A8	A	B	A
A9	A	A	A
A10	A	B	A
A11	A		
A12	A	-	-
A13	A	B	A
A14	A	A	A
A15	A	A	A
A16	A	-	-
A17	A	A	A
A18	A	B	A
A19	B		
A20	C		
A21	A	C	B
A22	A	B	A
A23	A	A	A
A24	A	A	A

Exemplo	Faixa de IC ₅₀		
	HPK1	Lck	Flt3
A25	A	-	-
A26	A	-	-
A27	A	A	A
A28	A	-	-
A29	A	B	-
A30	A	A	A
A31	A	B	A
A32	C	A	-
A33	A	B	A
A34	A	A	A
A35	A	A	A
A36	A	A	A
A37	A	A	A
A38	A	A	A
A39	A	A	A
A40	A	A	A
A41	A	A	A
A42	A	A	A
A43	A	B	A
A44	A	A	A
A45	A	A	A
A46	A	B	A
A47	A	-	-
A48	A	A	A
A49	C	-	-
A50	C	C	-
A51	A	-	-
A52	A	A	A
A53	A	A	A
A54	A	B	A
A55	A	B	A

Exemplo	Faixa de IC ₅₀		
	HPK1	Lck	Flt3
A56	A	-	-
A57	A	B	A
A58	A	B	A
A59	-	-	-
A60	B	B	-
A61	A	B	A
A62	B	-	-
A63	A	-	-
A64	A	B	A
A65	A	B	A
A66	A	A	A
A67	A	B	A
A68	A	A	A
A69	-	B	A
A70	-	A	A
A71	A	A	A
A72	A	C	A
A73	B	-	-
A74	A	-	-
A75	A	-	-
A76	A	-	-
A77	A	-	-

Exemplo D: Ensaios de fosforilação in vitro

[00165] As células Jurkat E6.1 foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) e mantidas de acordo com as instruções do fornecedor. As células foram lavadas três vezes e deixadas sem alimento em meio RPMI 1640 suplementado com 0,5% de soro de bezerro fetal por 18 h a 37°C. As células sem soro foram previamente tratadas com a concentração indicada de inibidor durante 4 horas antes da estimulação com 10 µg/mL de anticorpo α-CD3 (Bio-

Legend, Inc., San Diego, CA) por 10 minutos a 37°C. As células foram lavadas uma vez em solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) contendo pirofosfato de sódio de 10 mM, 10 mM de fluoreto de sódio, 10 mM de EDTA e 1 mM de ortoxantadato de sódio. Os lisados de proteínas foram preparados usando um tampão de lise de teste de radioimunoprecipitação com gelo (RIPA). Um total de 100 µg de lisado celular foi carregado em géis Bis-Tris (Life Technologies, Carlsbad, CA) com marcador de peso molecular de faixa completa como uma referência de tamanho e resolvido por eletroforese SDS-PAGE. As proteínas foram transferidas para a membrana PVDF (Millipore, Billerica, MA), bloqueadas e sondadas com anticorpos para o fosfo-SLP-76 (Ser376) (policlonal de coelho # 13177; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), SLP-76 (coelho policlonal # 4958; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), fosfo-ERK (monoclonal de camundongo sc-7383; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA) e ERK1/2 (policlonal de coelho 06-182; Millipore, Billerica, MA). Os anticorpos secundários foram diluídos 1 em 15.000 e incubados por 1 h em ta. As bandas de proteínas foram visualizadas e quantificadas utilizando o gerador de imagem infra-vermelho Odyssey Near (LI-COR, Lincoln, NE).

[00166] A Tabela 2 abaixo lista os efeitos de compostos representativos da presente invenção contra fosforilação de SLP-76 serina 376 e fosforilação ERK1/2 T202/Y204 em células Jurkat E6.1 estimuladas com α -CD3.

Tabela 2. Efeitos de inibidores contra fosforilação de SLP-76 serina 376 e fosforilação de ERK1/2 T202/Y204 em células Jurkat E6.1 estimuladas com α -CD3.

Composto exemplar	Inibição do início da Fosforilação de SLP76 S376 Substantivo* (µM)	Inibição do início de fosforilação de ERK1/2 T202/Y204 (µM)

Composto exemplar	Inibição do início da Fosforilação de SLP76 S376 Substantivo* (µM)	Inibição do início de fosforilação de ERK1/2 T202/Y204 (µM)
A1	0,3-1,0	> 3,0
A30	0,3-1,0	> 3,0
A43	0,1-0,3	> 3,0
A18	0,3-1,0	> 3,0
A10	1,0-3,0	> 3,0
A57	0,3-1,0	> 3,0
A23	0,3-1,0	> 3,0
A58	0,1-0,3	> 3,0
A34	1,0-3,0	3,0
A21	>3,0	>3,0
A37	0,1-0,3	1,0-3,0

*>75 % de inibição como estimado por análise de immunoblot

Exemplo E: Modelo de xenoenxerto de linhagem celular CT26 de Syn-geneic.

[00167] A linhagem celular CT26 WT, que é uma linhagem celular de carcinoma de cólon indiferenciado, derivada de camundongo induzida por N-nitroso-N-metiluretano- (NNMU), foi obtida da American Type Culture Collection (ATCC CRL-2638, Manassas, VA, DC , EUA). As células foram cultivadas no meio do Roswell Park memorial Institute comumente referido como meio RPMI 1640 contendo 4,5 g/L de glicose, 0,11 g/L de piruvato de sódio, 1,5 g/L de bicarbonato de sódio, L-glutamina e 2,385 g/L HEPES mais 10% de soro bovino fetal. Camundongos BALB/c fêmeas de seis a oito semanas de idade foram comprados de Jackson Laboratories e foram recebidos e aclimatados no Centro de Recursos Animais MaRS-TMDT por 1 semana antes do início do experimento. Os camundongos foram alimentados com água autoclavada ad libitum e Rodent Lab Diet (Harlan Teklad LM-485) que consiste em 19% de proteína bruta, 5% de gordura bruta e 5% de fibra

bruta. Os camundongos foram alojados em gaiolas de microisolador e mantidos em um ambiente com um ciclo leve de 12 h a 20-22 °C e 40-60% de umidade. No dia da implantação, as células CT26 foram coletadas e novamente suspensas com RPMI1640 livre de soro para uma concentração de 1×10^7 /mL e cada camundongo foi injetado subcutaneamente com um volume de 0,1 mL contendo 1×10^6 células de CT26 no flanco traseiro direito. Após 6 dias, formaram-se tumores palpáveis com um volume médio de $\sim 65 \text{ mm}^3$ (calculado com a fórmula: volume tumoral = largura² x comprimento/2). Neste momento, os animais foram separados em cinco grupos de oito animais por grupo, de modo que cada grupo continha animais com tumores de tamanho médio e tratamento semelhantes. Para a dosagem, o Exemplo A1 foi dissolvido em água até uma concentração de 7,5 mg/mL ou 15 mg/mL para a administração das doses de 75 mg/kg e 150 mg/kg, respectivamente. Como um controle positivo e para investigar a atividade combinatória do Exemplo A1, utilizou-se um anticorpo anti-PD1 IgG2b de rato (BioXcell (NH, EUA)). Os cinco grupos foram tratados com: i) 10 mL/kg de água QD por 21 d administrada por gavagem oral (PO) mais 150 µg de anticorpo de controle de isotipo de IgG2b de rato administrado por injeção intraperitoneal (IP) nos dias 0, 3, 6 e 10 (o braço de controle); ii) 150 µg de anticorpo anti-PD-1 administrado por injeção intraperitoneal (IP) nos dias 0, 3, 6 e 10; iii) 75 mg/kg de Exemplo A1 QD por 21 dias administrados PO; iv) 150 mg/kg de Exemplo A1 QD por 21 dias administrados PO; v) 150 mg/kg de Exemplo A1 QD por 21 dias administrados PO mais 150 µg de anticorpo anti-PD-1 administrado por injeção intraperitoneal (IP) nos dias 0, 3, 6 e 10. A toxicidade foi avaliada por medidas de peso corporal e observações clínicas. As medidas tumorais e os pesos corporais foram tomados três vezes por semana. O percentual de inibição do crescimento tumoral (TGI) foi calculado pela fórmula:

$$\%TGI = 100 \times [1 - (TV_{f, tratado} - TV_{i, tratado}) / (TV_{f, controle} - TV_{i, controle})]$$

[00168] A inibição do crescimento tumoral no dia 21, é mostrada na figura 2. Um efeito dependente da dose foi observado em resposta ao tratamento com o Exemplo A1, com 75 mg/kg e 150 mg/kg QD inibindo o crescimento tumoral em 44% e 64%, respectivamente. Enquanto o anticorpo anti-PD-1 sozinho resultou em TGI média de 34%, quando combinado com 150 mg/kg QD de Exemplo A1, a TGI aumentou para 86%.

[00169] De acordo com os Protocolos de Uso Animal da University Health Network ((AUPs), os camundongos em experimentos de eficácia devem ser sacrificados quando o tamanho do tumor for maior do que 1500 mm³ ou se o peso corporal do animal diminui ou se os animais estão exibindo sinais clínicos que exigem término por razões humanas. Neste estudo, o composto foi bem tolerado com todos os animais ganhando peso ao longo do estudo e nenhum animal foi sacrificado devido aos sinais clínicos. Um tamanho de tumor < 1500 mm³ no dia 21 foi utilizado como um corte para representar a sobrevivência. Usando esse ponto de corte, no dia 21 nenhum animal sobreviveu no braço de controle, 1 dos 8 animais (12,5%) sobreviveram no braço anti-PD-1, 2 dos 8 animais (25%) sobreviveram nos 75 mg/kg/dia do braço do Exemplo A1, 3 dos 8 animais (37,5%) sobreviveram no braço do Exemplo A1 de 150 mg/kg/dia e 7 dos 8 animais (87,5%) sobreviveram nos 150 mg/kg/dia do braço de Exemplo A1 e anti-PD-1. Estes resultados demonstram que os compostos da invenção, como exemplificado pelo composto A1, têm atividade antitumoral *in vivo* e podem ser combinados eficazmente com outras abordagens imunomoduladoras.

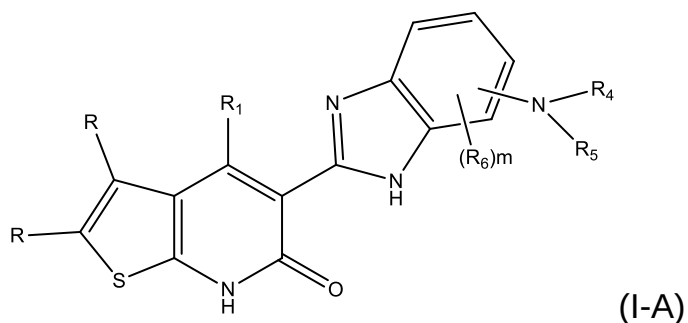
Exemplo F: Modelo de progressão da doença EAE

[00170] Camundongos C57/BL6 foram obtidos de Jackson Laboratories. O Institutional Animal Care and Use Committee da University Health Network aprovou todos os procedimentos animais. Os camun-

camundongos foram imunizados por via subcutânea (SC) com peptídeo MOG35-55 emulsionado em Adjuvante de Freund Completo (CFA) suplementado com *Mycobacterium tuberculosis*. Nos dias 0 e 2 após a imunização, os camundongos foram injetados por via intraperitoneal (IP) com toxina pertussis. Os sinais clínicos de EAE foram monitorados diariamente, de acordo com os seguintes critérios: 0, nenhuma doença; 1, diminuição do tom da cauda; 2, fraqueza do membro traseiro ou paralisia parcial; 3, paralisia completa dos membros posteriores; 4, paralisia dos membros dianteiros e posteriores; 5, morte, ou sacrifício devido a um estado moribundo. Para tratamento com composto durante a indução de EAE, os camundongos foram administrados por via oral (PO) com 50 mg/kg de **A30** (n = 4) ou água (controle do veículo, n = 5) todos os dias (QD). Os dados são o escore médio $\pm$ SEM. Os resultados do teste são mostrados na Figura 3.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I-A):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R é H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, -(C₁-C₄)alcóxi, -(C₁-C₄)alquilen-OH ou heterociclila monocíclica com 4 a 7 membros opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos selecionados a partir de -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila ou -(C₁-C₄)alcóxi

R₁ é -NR^aR^b ou -OR^{a1};

R^a é, para cada ocorrência, independentemente -H, -(C₁-C₆)alquila, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cicloalquila, heterociclila monocíclica com 3 a 7 membros, (C₆-C₁₂)cicloalquila com ponte via -(CH₂)_n, heteroarila com 5 a 10 membros -(CH₂)_n opcionalmente substituída; ou heterociclila com ponte com 6 a 12 membros -(CH₂)_n, em que -(C₁-C₆)alquila, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cicloalquila, heterociclila com 3 a 7 membros -(CH₂)_n, cicloalquila com ponte via -(CH₂)_n, heteroarila com 5 a 10 membros -(CH₂)_n ou heterociclila com ponte e com 6 a 12 membros -(CH₂)_n é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados a partir de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila, -(C₁-C₄)alcóxi, -(C₁-C₄)haloalcóxi, -(C₁-C₄)alquilen-OH, ou -(C₁-C₄)alquilen-NH₂;

R^b é, para cada ocorrência, independentemente -H ou -(C₁-C₆)alquila; ou

R^a e R^b, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados,

formam um $-(C_3-C_{10})$ heterociclo;

R^{a1} é, para cada ocorrência, independentemente $-H$, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_{10}) cicloalquila, heterociclo com 3 a 10 membros, (C_6-C_{10}) arila ou heteroarila com 3 a 10 membros; ou

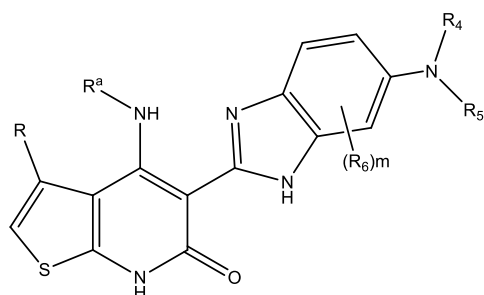
R_4 e R_5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila monocíclica com 4 a 7 membros ou heterociclila com ponte e com 6 a 12 membros, em que a heterociclila com monocíclica com 4 a 7 membros ou a heterociclila com ponte e com 6 a 12 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos selecionados a partir de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, oxo , $-(C_1-C_4)$ alquila, $-(C_1-C_4)$ haloalquila, $-(C_1-C_4)$ alcóxi, $-(C_1-C_4)$ haloalcóxi, $-(C_1-C_4)$ alquilen-OH, ou $-(C_1-C_4)$ alquilen- NH_2 ;

R_6 é para cada ocorrência, independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, (C_3-C_6) cicloalquila, $-(C_1-C_6)$ alcóxi, $-(C_1-C_6)$ haloalcóxi, $-(C_1-C_6)$ alquilen-OH ou $-(C_1-C_6)$ alquilen- NH_2 ;

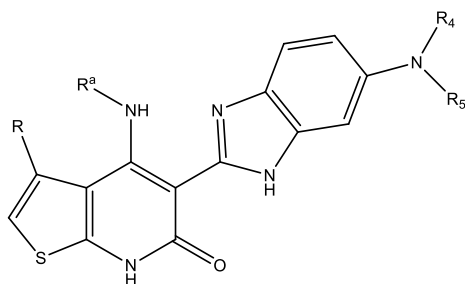
m é 0, 1, 2, ou 3; e

n é 0, 1, ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (II-A) ou (III-A):



(II-A), ou



(III-A),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R₄ e R₅, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam –N-alquila-piperazinila ou morfolinila, em que piperazinila ou morfolinila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)haloalquila ou -(C₁-C₄)alcóxi.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^a é, para cada ocorrência, independentemente -H, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquila, heterociclila monocíclica com 3 a 6 membros -(CH₂)_n, em que a -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquila ou a heterociclila monocíclica com 3 a 6 membros -(CH₂)_n é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos selecionados a partir de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₄)alquila ou -(C₁-C₄)alcóxi; e n é 0 ou 1.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R é H, -(C₁-C₄)alquila, -(C₁-C₄)alcóxi ou N-piperazinila.

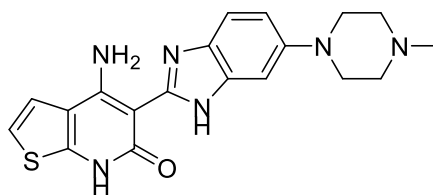
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R é H.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R₄ e R₅, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam –N-metila-piperazinila ou morfolinila, em que ambos são opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, carac-

terizado pelo fato de que R^a é, para cada ocorrência, independentemente $-H$; $-(C_3-C_6)$ cicloalquila opcionalmente substituída com $-OH$; $-(CH_2)_n$ -tetra-hidro-2H-pirano; morfolinila; piperidinila opcionalmente substituída com $-F$, $-OH$ ou metila; ou tetra-hidrofurano; e n é 0 ou 1.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é:



10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Figura 1.

Inibição da fosforilação de serina 376 SLP-76 em células α -CD3 Jurkat E6.1 estimuladas por um composto exemplificado A 30

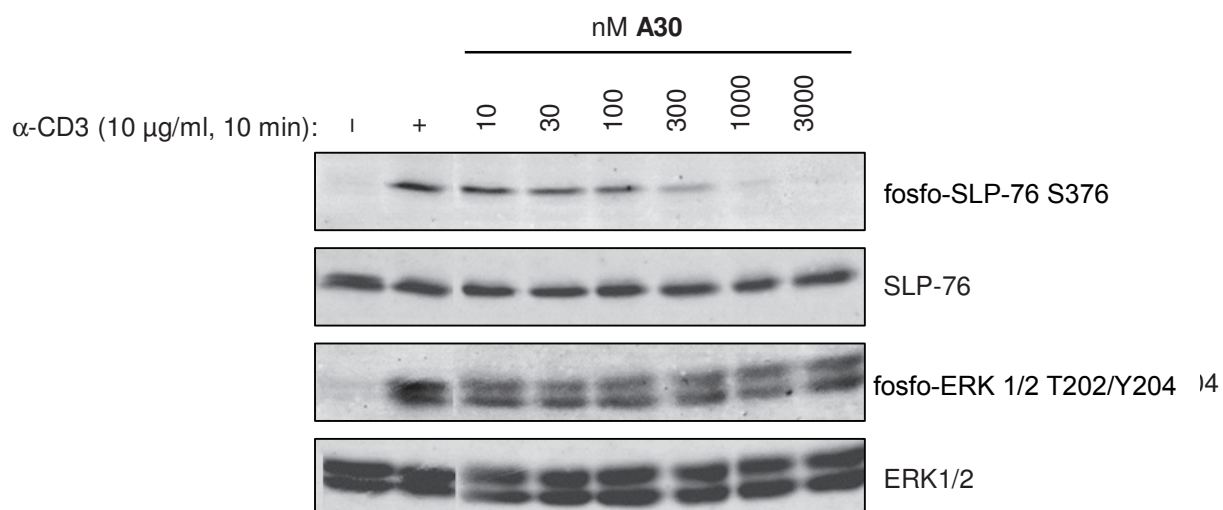


Figura 2.

Percentual de inibição do crescimento do tumoral após administração de A1 sozinho e em combinação com anticorpo anti-PD1

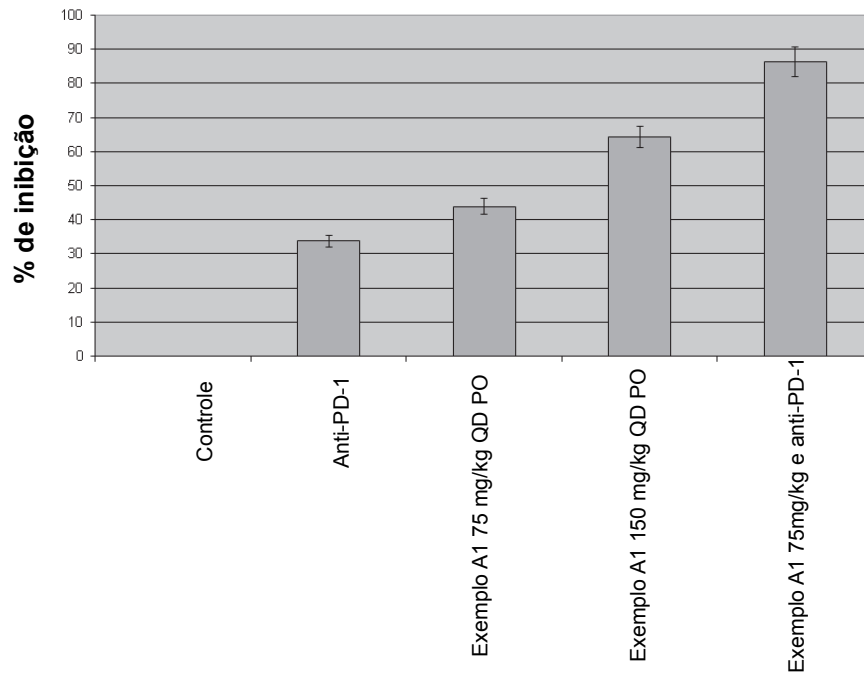


Figura 3. Efeito do composto exemplo A30 no modelo de progressão da doença EAE

