



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

(21) **PI 0714629-9 A2**

(22) Data de Depósito: 20/08/2007
(43) Data da Publicação: 07/05/2013
(RPI 2209)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 495/04
A61K 31/4743
A61P 35/00
A61P 29/00

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR O CRESCIMENTO CELULAR, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA AUTO-IMUNE, LESÃO ÓSSEO DESTRUTIVA, DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS, DOENÇAS INFECCIOSAS, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS FIBRÓTICAS OU DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2006 US 60,871,600, 21/08/2006 US 60/839,163, 11/05/2007 US 60/917,624, 22/12/2006 US 60,871,600, 11/05/2007 US 60/917,624, 21/08/2006 US 60/839,163, 22/12/2006 US 60,871,600, 11/05/2007 US 60/917,624, 11/05/2007 US 60/917,624

(73) **Titular(es):** GENENTECH, INC.

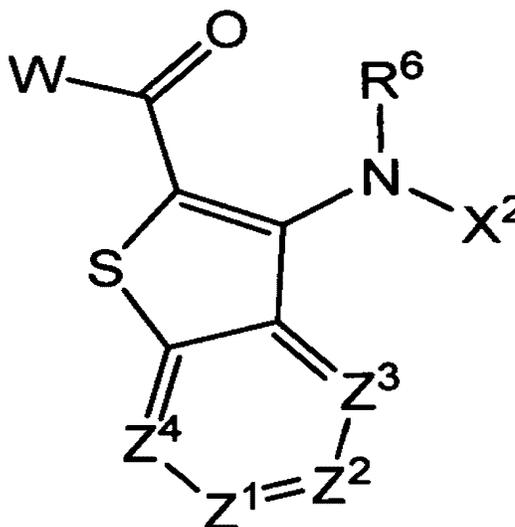
(72) **Inventor(es):** Hazel Joan Dyke, John Gary Montana, Karen Williams, Liang Bao, Mark S. Stanley, Pascal Pierre Savy, Stephen Price

(74) **Procurador(es):** Paola Calabria Mattioli

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007076340 de 20/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/024724 de 28/02/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR O CRESCIMENTO CELULAR, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA AUTO-IMUNE, LESÃO ÓSSEO DESTRUTIVA, DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS, DOENÇAS INFECCIOSAS, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS FIBRÓTICAS OU DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. A invenção está relacionada aos compostos azabenzotiofenil de Fórmula I, com atividade anticâncer e/ou atividade antiinflamatória e mais especificamente, a compostos azabenzotiofenil que inibem a atividade da MEK quinase. A invenção fornece composições e métodos úteis para inibir o crescimento celular anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo, ou tratar uma doença inflamatória em um mamífero. A invenção também está relacionada a métodos de uso dos compostos para o diagnóstico in vitro, in situ e in vivo ou para o tratamento de células de mamíferos ou condições patológicas associadas.



**“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR O
CRESCIMENTO CELULAR, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA
INFLAMATÓRIA E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA AUTO-IMUNE,
LESÃO ÓSSEO DESTRUTIVA, DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS, DOENÇAS
5 INFECCIOSAS, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS FIBRÓTICAS OU DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS”**

PEDIDOS RELACIONADOS

Este é um pedido de Patente que reivindica a prioridade do
pedido de Patente US 60/839163 depositado em 21 de agosto de 2006, pedido
10 de Patente US 60/871600 depositado em 22 de dezembro de 2006, e ao
pedido de Patente US 60/917624 depositado em 11 de maio de 2007, cujos
conteúdos são incorporados ao presente documento pela referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção está relacionada aos compostos azabenzotiofenil com
15 atividade anticâncer e/ou atividade antiinflamatória e, mais especificamente, a
compostos azabenzotiofenil que inibem a atividade da MEK quinase. A
invenção também está relacionada a métodos de uso dos compostos para o
diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou tratamento de células de mamíferos ou
condições patológicas associadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Na busca para se compreender como o Ras transmite sinais de
crescimento extracelulares, a via da MAP (Proteína Ativada por Mitógeno)
quinase (MAPK) surgiu como a via principal de comunicação entre o Ras ligado
a membrana e o núcleo. A via MAPK engloba uma cascata de eventos de
25 fosforilação envolvendo três principais quinases, denominadas, Raf, MEK (MAP
quinase) e ERK (MAP quinase). A Ras ligada a GTP ativa resulta na ativação e
fosforilação indireta da Raf quinase. A Raf então fosforila a MEK1 e 2 em dois
resíduos de serina (S218 e S222 para MEK1 e S222 e S226 para MEK2) (Ahn

et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417–431). A MEK ativada fosforila então seus únicos substratos conhecidos, a MAP quinase, ERK1 e 2. A Fosforilação da ERK pela MEK ocorre no Y204 e T202 para ERK1 e Y185 e T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417–431). A ERK fosforilada é então dimerizada e translocada para o núcleo onde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, *Cell* 1998, 93, 605–615). No núcleo, a ERK está envolvida em várias funções celulares importantes, incluindo, mas não se limitando ao transporte nuclear, a transdução de sinal, reparo do DNA, montagem e translocação do nucleossoma, transformação e processamento e tradução do mRNA (Ahn *et al.* *Molecular Cell* 2000, 6, 1343 –1354). Em geral, o tratamento de células com fatores de crescimento leva à ativação da ERK1 e 2, que resulta na proliferação e, em alguns casos, na diferenciação celular (Lewis *et al.* *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49–139).

Existem fortes indícios de que as mutações genéticas e/ou superexpressão de proteínas quinases envolvidas na via da MAP quinase levam a proliferação descontrolada de células e, eventualmente, na formação tumoral e doenças proliferativas. Por exemplo, alguns cânceres possuem mutações que resultam na ativação contínua desta via, devido à produção contínua de fatores de crescimento. Outras mutações podem levar a defeitos na desativação do complexo ativado Ras ligado a GTP, resultando novamente na ativação da via da MAP quinase. Formas de Ras oncogênicas, mutadas, são encontradas em 50% dos cânceres de cólon e > 90% dos cânceres de pâncreas, assim como em muitos outros tipos de cânceres (Kohl *et al.*, *Science* 1993, 260, 1834–1837). Recentemente, mutações bRaf foram identificadas em mais de 60% dos melanoma maligno (Davies, H. *et al.*, *Nature* 2002, 417, 949–954). Estas mutações do bRaf resultam em uma cascata da MAP quinase constitutivamente ativa. Estudos em amostras de tumores primários e em linhagens de células também demonstraram a ativação constitutiva ou

superativação da via da MAP quinase em cânceres de pâncreas, cólon, pulmão, ovário e rim (Hoshino, R. *et al. Oncogene* 1999, 18, 813–822).

O MEK surgiu como um atraente alvo terapêutico na cascata da via da MAP quinase. MEK, a jusante de Ras e Raf, é altamente específica para a fosforilação da MAP quinase; na verdade, os únicos substratos conhecidos para a fosforilação de MEK são as MAP quinases, ERK1 e 2. Foi demonstrada que a inibição da MEK têm potencial terapêutico benéfico em vários estudos. Por exemplo, pequenas moléculas inibidoras de MEK mostraram inibir o crescimento de tumores humanos xenotransplantados em camundongos *nude* (Sebolt-Leopold *et al., Nature Medicine*, 1999, 5 (7), 810–816); Trachet *et al. AACR* Abr. 6–10, 2002, Pôster # 5426; Teclé, H. IBC 2.sup.nd *International Conference of Protein Kinases*, Set. 9–10, 2002), bloqueiam a alodinia estática em animais (WO 01/05390 depositado em 25 de Janeiro da 2001) e inibem o crescimento de células na leucemia mielóide aguda (Milella *et al., J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851–859).

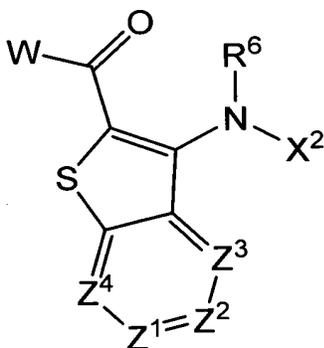
Diversas pequenas moléculas inibidoras de MEK também foram discutidas, por exemplo, nos documentos WO02/06213, WO 03/077855 e WO03/077914. Porém ainda existe uma necessidade de novos inibidores da MEK com funções terapêuticas que sejam eficazes e seguras para o tratamento de uma variedade de doenças proliferativas, tais como condições relacionadas com a hiperatividade da MEK, bem como doenças moduladas pela cascata da MEK.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A invenção está relacionada de maneira geral aos compostos de azabenzotiofenil da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) com atividade anticâncer e/ou atividade antiinflamatória e, mais especificamente, com a atividade inibitória da MEK quinase. Certos distúrbios hiperproliferativos e inflamatórios são caracterizados pela modulação da função da MEK quinase,

por exemplo, por mutações ou superexpressão das proteínas. Assim, os compostos e composição da presente invenção são úteis para o tratamento de distúrbios hiperproliferativos como, por exemplo, o câncer e/ou doenças inflamatórias como, por exemplo, a artrite reumatóide.

5



onde:

Z¹ é CR¹ ou N;

Z² é CR² ou N;

10

Z³ é CR³ ou N;

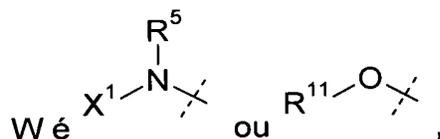
Z⁴ é CR⁴ ou N;

no qual um ou dois de Z¹, Z², Z³, e Z⁴ são N;

R¹, R², R³ e R⁴ são selecionados independentemente a partir de

15 H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹², -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -
 20 (CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹²,
 C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, carbociclil, heterociclil, aril e

heteroaril;



R^5 e R^6 são selecionados independentemente a partir de H ou C_1C_{12} alquil;

5 X^1 é selecionado a partir de R^{11} , $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$ e $-S(O)_2R^{11}$; no qual, X^1 é R^{11} ou $-OR^{11}$, R^{11} ou $-OR^{11}$ do X^1 e $-R^5$ são opcionalmente unidos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados de modo a formar um anel saturado ou insaturado com 4–7 membros contendo 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o dito anel é

10 opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de: halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$,

15 e R^{21} ;

X^2 é selecionado a partir de carbociclil, heterociclil, aril e heteroaril;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente H, C_1-C_{12} alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, carbociclil, heterociclil, aril ou heteroaril;

25 ou R^{11} e R^{12} juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel com 3–8 membros, saturado, insaturado ou aromático

contendo 0–2 heteroátomos selecionados a partir de O, S e N, onde o dito anel é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, CF₃, –OCF₃, –NO₂, C₁–C₆ alquil, –OH, –SH, –O(C₁–C₆ alquil), –S(C₁–C₆ alquil), –NH₂, –NH(C₁–C₆ alquil), –N(C₁–C₆ alquil)₂, –SO₂(C₁–C₆ alquil), –CO₂H, –CO₂(C₁–C₆ alquil), –C(O)NH₂, –C(O)NH(C₁–C₆ alquil), –C(O)N(C₁–C₆ alquil)₂, –N(C₁–C₆ alquil)C(O)(C₁–C₆ alquil), –NHC(O)(C₁–C₆ alquil), –NHSO₂(C₁–C₆ alquil), –N(C₁–C₆ alquil)SO₂(C₁–C₆ alquil), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₆ alquil), –SO₂N(C₁–C₆ alquil)₂;

R¹⁴ e R¹⁵ são selecionados independentemente a partir de H, C₁–C₁₂ alquil, aril, carbociclil, heterociclil e heteroaril;

m e n são selecionados independentemente a partir de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

Y é independente O, NR¹¹ ou S;

onde cada alquilo, alquênil, alquinil, carbociclil, heterociclil, aril e heteroaril mencionado do R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e R¹⁵ é opcionalmente substituído de maneira independente com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF₃, –OCF₃, –NO₂, oxo, –Si(C₁–C₆ alquil), –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, e R²¹;

cada R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ é independentemente H, C₁–C₁₂ alquil, C₂–C₈

alquenil, C₂-C₈ alquinil, carbocíclicil, heterocíclicil, aril, ou heteroaril, onde os alquil, alquenil, alquinil, carbocíclicil, heterocíclicil, aril, ou heteroaril mencionados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆ alquil, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ alquil), -S(C₁-C₆ alquil), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)₂, -SO₂(C₁-C₆ alquil), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ alquil), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)(C₁-C₆ alquil), -NHSO₂(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)SO₂(C₁-C₆ alquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ alquil), -SO₂N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -OC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆ alquil), e -N(C₁-C₆ alquil)C(O)O(C₁-C₆ alquil);

15 ou R¹⁶ e R¹⁷, juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 3/8 membros saturado, insaturado ou aromático contendo 0-2 heteroátomos selecionados a partir de O, S e N, onde o anel mencionado é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de:

20 halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆ alquil, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ alquil), -S(C₁-C₆ alquil), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)₂, -SO₂(C₁-C₆ alquil), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ alquil), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)(C₁-C₆ alquil), -NHSO₂(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)SO₂(C₁-C₆ alquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ alquil), -SO₂N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -OC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆ alquil), e -N(C₁-C₆

25

alquil)C(O)O(C₁-C₆ alquil);

R¹⁹ e R²⁰ são selecionados independentemente a partir de H, C₁-C₁₂ alquil, -(CH₂)_n-aril, -(CH₂)_n-carbociclil, -(CH₂)_n-heterociclil, e -(CH₂)_n-heteroaril;

5 R²¹ é C₁-C₁₂ alquil, C₁-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, carbociclil, heterociclil, aril, ou heteroaril, onde cada membro de R²¹ é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de halo, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆ alquil, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ alquil), -S(C₁-C₆ alquil), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)₂, -SO₂(C₁-C₆ alquil), -CO₂H, -
 10 CO₂(C₁-C₆ alquil), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)(C₁-C₆ alquil), -NHSO₂(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)SO₂(C₁-C₆ alquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ alquil), -SO₂N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -OC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -
 15 NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -N(C₁-C₆ alquil)C(O)NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ alquil), -NHC(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆ alquil), e -N(C₁-C₆ alquil)C(O)O(C₁-C₆ alquil);

cada Y' é independentemente O, NR²², ou S; e

20 R²² é H ou C₁-C₁₂ alquil.

A presente invenção inclui uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) compreendendo um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) e um veículo (veículo farmacêuticamente aceitável). A presente invenção também inclui uma composição (uma composição
 25 farmacêuticamente aceitável), compreendendo um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) e um veículo (veículo farmacêuticamente aceitável) e adicionalmente de um segundo agente quimioterápico e/ou um segundo agente anti-inflamatório. As composições da presente invenção são úteis para

inibir o crescimento celular anormal ou para tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero (por exemplo, humano). As composições da presente invenção também são úteis para o tratamento de uma doença inflamatória em um mamífero (por exemplo, humano).

5 A presente invenção inclui um método para inibir o crescimento celular anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero (por exemplo, humano) que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste ao mamífero citado, como terapia única ou em
10 associação com um segundo agente quimioterápico.

A presente invenção inclui um método de tratamento de uma doença inflamatória em um mamífero (por exemplo, humano), incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou de uma composição deste ao
15 mamífero mencionado, como terapia única ou em combinação com um segundo agente anti-inflamatório.

A presente invenção inclui um método de utilização dos compostos da presente invenção para o diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou para o tratamento de células de mamíferos, organismos, ou condições
20 patológicas associadas a estes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Referências serão agora feitas em detalhes a certos exemplos de realização da presente invenção, cujos exemplos são ilustrados acompanhados das estruturas e fórmulas. Embora a invenção seja descrita em conjunto com
25 os exemplos de realização enumerados, entender-se-á que estes não se destinam a limitar o invento aos exemplos de realizações. Pelo contrário, a invenção tem a intenção de cobrir todas as alternativas, modificações e equivalências que possam ser incluídas no âmbito da presente invenção, tal

como definido pelas reivindicações. Um técnico no assunto irá reconhecer que muitos materiais e métodos similares ou equivalentes aos descritos neste documento, poderiam ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não é limitada com relação aos métodos e materiais descritos. No caso em que uma ou mais literaturas, patentes e outros materiais incorporados semelhantes, diferirem ou contradizerem o presente pedido, incluindo, mas não se limitado a, definição de termos, uso de termos, técnicas descritas e similares, as definições do presente pedido prevalecerá.

O termo "alquil", como utilizado no presente refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente que pode ser de cadeia linear ou ramificada, possuindo cerca de um a vinte átomos de carbono. Exemplos de grupos alquil incluem, mas não estão limitados a, metil (Me, $-\text{CH}_3$), etil (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propil (n-Pr, n-propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propil (i-Pr, i-propil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butil (n-Bu, n-butyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butyl, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butyl, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentil (n-pentil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptil, 1-octil, e similares.

O termo "alquênil" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de dois a doze átomos de carbono com pelo menos um sítio insaturado, ou seja, um carbono-carbono, dupla

ligação sp^2 , onde os radicais alquênil incluem radicais com orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z". Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, etilenil ou vinil ($-CH=CH_2$), alquil ($-CH_2CH=CH_2$), e similares.

5 O termo "alquinil" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de dois a doze átomos de carbono com pelo menos um sítio insaturado, ou seja, um carbono-carbono, tripla ligação sp . Exemplos incluem, mas não estão limitados a, etinil ($-C\equiv CH$), propinil (propargil, $-CH_2C\equiv CH$), e similares.

10 Os termos "carbociclo", "carbociclíl", "anel carbocíclico" e "cicloalquil" referem-se a anéis saturados ou parcialmente insaturados, monovalentes não aromáticos de 3 a 12 átomos de carbono como um anel monocíclico ou 7 a 12 átomos de carbono como um anel bicíclico. Bicíclicos carbocíclicos contendo 7-12 átomos e podem ser organizados, por exemplo, como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6] e bicíclicos carbocíclicos contendo 9 ou 10 átomos no anel podem ser organizados como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou como sistemas de ponte, tal como biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano e biciclo [3.2.2] nonano. Exemplos de carbocíclicos monocíclicos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropil, 15 ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopento-1-enil, 1-ciclopento-2-enil, 1-ciclopento-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-enil-2, 1-ciclohex-3-enil, ciclohexadienil, cicloheptil, ciclooctil, ciclonoil, ciclodecil, cicloundecil, 20 ciclododecil, e similares.

"Aril" indica um radical hidrocarboneto aromático monovalente radical de 6-18 átomos de carbono resultantes da remoção de um átomo de 25 hidrogênio a partir de um único átomo de carbono de um sistema de anéis aromáticos parental. Alguns grupos aril são representados nos exemplos de estruturas como "Ar". Aril inclui radicais biciclo compreendendo um anel

aromático fundido a um anel saturado ou parcialmente insaturado, ou anéis aromáticos carbocíclicos ou heterocíclicos. Grupos aril típicos incluem, mas não estão limitados a, radicais derivados de benzeno (fenil), benzenos substituídos, naftaleno, antraceno, indenil, indanil, 1,2–dihidronaftaleno, 5 1,2,3,4–tetrahidronaftil, e similares.

Os termos "heterociclo", "heterociclil" e "anel heterocíclico" são utilizados no presente de forma intercambiável e referem-se a um radical carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado (ou seja, contendo uma ou mais ligações duplas e / ou triplas no anel) 3–18 de átomos no anel, no qual, 10 pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo selecionado a partir de hidrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos restantes do anel são C, no qual um ou mais átomos do anel é (são) opcionalmente substituído(s) de maneira independente por um ou mais dos substituintes descrito abaixo. Um heterociclo pode ser um monociclo contendo de 3–7 membros de anel (2 a 6 átomos de 15 carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S), ou um bicíclico com 7/10 membros de anel (4 –9 átomos de carbono e 1–6 heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S), por exemplo: um sistema Biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6, 6]. Heterociclos são descritos em Paquette, Leo A.; "*Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*" (WA Benjamin, Nova 20 lorque, 1968), especialmente nos capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series Monography*" (John Wiley & Sons, Nova lorque, 1950), em especial nos volumes 13, 14, 16, 19 e 28, e *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. "Heterocíclicos" também incluem radicais onde os radicais heterociclo são fundidos com um anel saturado ou parcialmente 25 insaturado, ou carbocíclico aromático ou anel heterocíclico. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, pirrolidinil, tetrahidrofuranyl, dihidrofuranyl, tetrahidrotienil, tetrahidropiranyl, dihidropiranyl, tetrahidrotiopiranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanil, piperazinil, homopiperazinil,

azetidínil, oxetanil, tietanil, homopiperidínil, oxepanil, tiepanil, oxazepínil, diazepínil, tiazepínil, 2-pirrolínil, 3-pirrolínil, indolínil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioxanil, 1,3-dioxolanil, pirazolínil, ditianil, ditiolanil, dihidropiranil, dihidrotienil, dihidrofuranil, pirazolidinilimidazolinil, imidazolidinil, 3- azabíciclo [3.1.0] 5 hexanil, 3-azabíciclo [4.1.0] heptanil, e azabíciclo [2.2.2] hexanil. Moléculas Spiro também não estão incluídas escopo da presente definição. Exemplos de um grupo heterocíclico onde os átomos do anel são substituídos por moléculas oxo (= O) São pirimidinonil e 1,1-dioxo-tiomorfolinil.

O termo "heteroaril" refere-se a um radical aromático 10 monovalente, de 5 ou 6 anéis membros, e inclui sistemas de anéis fundidos (onde pelo menos um é aromático) de 5-18 átomos, contendo um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos heteroaril são piridinil (incluindo, por exemplo, 2-hidroxipiridinil), imidazolil, imidazopiridinil, pirimidinil (incluindo, por exemplo, 15 4-hidroxipirimidinil), pirazolil, triazolil, pirazinil, tetrazolil, furil, tienil, isoxazolil, tiazolil, oxazolil, isotiazolil, pirrolil, quinolinil, isoquinolinil, indolil, benzimidazolil, benzofuranil, cinnolinil, indazolil, indolizínil, ftalazinil, piridazinil, triazinil, isoindolil, pteridinil, purinil, oxadiazolil, triazolil, tiadiazolil, furazanil, benzofurazanil, benzotiofenil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinazolinil, 20 quinoxalinil, naftiridinil e furopiridinil.

Heterociclo ou grupos heteroaril podem estar acoplados a carbono (ligado ao carbono) ou nitrogênio (ligado ao nitrogênio) sempre onde seja possível. A título de exemplo, mas não se limitando a, grupos heterociclo ou heteroaril acoplados a carbono são ligados nas posições 2, 3, 4, 5 ou 6 de 25 uma piridina, posição 3, 4, 5 ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5 ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4 ou 5 de furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrolo ou tetrahidropirrole, posição 2, 4 ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4 ou 5 de uma isoxazol,

pirazole, ou isotiazole, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3 ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de um quinoleína ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de um isoquinolina.

A título de exemplo, mas não se limitando, grupos heterociclo ou heteroaril acoplados a nitrogênio estão ligados na posição, 1 de um aziridina, 5 azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazólicos, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indólicos, indolina, 1H-indazol, posição 2 de uma isoindol, ou isoindolina, posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de uma 10 carbazol, ou β -carbolina.

O termo "halo" refere-se a F, Cl, Br ou I. Os heteroátomos presentes no heteroaril ou heterociclil incluem as formas oxidadas, tais como $N^+ \rightarrow O^-$, S(O) e S(O)₂.

Os termos "tratar" e "tratamento" referem-se tanto ao tratamento 15 terapêutico e profilático quanto as medidas preventivas, onde o objetivo é prevenir ou desacelerar (reduzir) uma alteração fisiológica indesejada ou distúrbio, tais como o desenvolvimento ou a propagação do câncer. Para os propósitos da presente invenção, resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não estão limitados a, alívio dos sintomas, diminuição da 20 extensão da doença, estabilização (ou seja, a não piora) do estado de doença, atraso ou abrandamento da progressão da doença, melhoria ou palição do estado da doença, e remissão (parcial ou total), seja esta detectável ou indetectável. "Tratamento" também pode prolongar a sobrevida média, quando comparada com expectativa de sobrevida, se o tratamento não é administrado. 25 Aqueles que necessitam de tratamento incluem aqueles que já apresentam a doença ou distúrbio, bem como aqueles propensos a ter a condição ou distúrbio ou aqueles em que a doença ou distúrbio deve ser evitado.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a

uma quantidade do composto da presente invenção que é capaz de (i) tratar ou prevenir determinada doença, condição ou distúrbio, (ii) atenuar, melhorar ou eliminar um ou mais sintomas da doença, condição, distúrbio em particular, ou (iii) prevenir ou retardar o aparecimento de um ou mais sintomas da doença, condição ou distúrbio em particular descritos a seguir. No caso do câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz do medicamento pode reduzir o número de células cancerosas, reduzir o tamanho do tumor; inibir (ou seja, retardar de certa forma e, preferencialmente, parar) a infiltração das células cancerosas em órgãos periféricos; inibir (ou seja, a retardar em alguma extensão, e de preferência parar) as metástases tumorais; inibir, em alguma extensão, o crescimento tumoral e/ou aliviar de certa forma um ou mais sintomas associados ao câncer. Na medida em que a droga pode impedir o crescimento e/ou matar as células cancerosas existentes, ela pode ser citostática e/ou citotóxica. Na terapia para o câncer, a eficácia pode ser mensurada, por exemplo, avaliando o tempo à progressão da doença (TTP) e/ou determinando a taxa de resposta (RR).

Os termos "crescimento celular anormal" e "desordem hiperproliferativa" são utilizados intercambiavelmente no presente. "Crescimento celular anormal", da forma com é utilizada no presente, salvo quando indicado de outro modo, refere-se ao crescimento celular que é independente dos mecanismos reguladores normais (por exemplo, perda da inibição do contato). Isto inclui, por exemplo, o crescimento anormal de: (1) células tumorais (tumores), que se proliferam por expressar uma tirosina quinase mutada ou superexpressam um receptor de tirosina quinase (2); células benignas e malignas de outras doenças proliferativas na qual a ativação aberrante da tirosina quinase ocorre; (3), qualquer tumor que se prolifere por receptor de tirosina quinase; (4) qualquer tumor que se prolifere pela ativação aberrante da serina/treonina-quinase; e (5) células benignas e malignas de

outras doenças proliferativas nas quais a ativação aberrante da serina/treonina–quinase ocorre.

Os termos "câncer" e "canceroso" referem–se ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que normalmente é caracterizada pelo crescimento celular não regulado. Um "tumor" compreende uma ou mais células cancerígenas. Exemplos de cânceres incluem, mas não estão limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, leucemias ou malignidades linfóides. Exemplos mais específicos desses cânceres incluem câncer de células escamosas (por exemplo, câncer de células epiteliais escamosas), câncer de pulmão incluindo o câncer de pulmão de pequenas células e o câncer de pulmão de não pequenas células ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmão e carcinoma escamoso de pulmão, câncer de peritônio, câncer hepatocelular, incluindo o câncer gástrico ou de estômago incluindo o câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, câncer de colo do útero, câncer de ovário, câncer de hepático, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer de reto, câncer colorretal, câncer de endométrio ou uterino, carcinoma de glândulas salivares, rins ou câncer renal, câncer de próstata, cânceres vulvares, câncer da tiróide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pênis, leucemia aguda, bem como câncer de cabeça e pescoço e câncer cerebral.

"Agente quimioterápico" é um composto químico útil no tratamento de câncer. Exemplos de agentes quimioterápicos incluem Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millenium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, Astrazeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozole (FEMARA®, Novartis), Mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatina (Eloxatin®, Sanofi), 5–FU (5–fluorouracil), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (GSK572016, GlaxoSmithKline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib

(BAY43-9006, Bayer Labs.), e Gefitinib (IRESSA®, Astrazeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes, tais como tiotepa e ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquila tais como busulfana, improsulfana e piosulfana; aziridinas tais como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etilenoiminas e metilamelaminas, que incluem altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina acetogeninas (especialmente bullatacina e bullatacinona); a camptotecina (incluindo o análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo seus análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; a sarcodictina; espongistatina; mostardas de nitrogênio tais como clorambucila, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto óxido de mecloretamina, melfalana, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila; nitrosuréias, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tais como o antibiótico enedina (por exemplo caliquemicina, especialmente a celiquemicina gamma1| celiquemicina omegal1 (ver, por exemplo, *Agnew, Chem Intl. Ed. Engl.*(1994), 33: 183-186); dinemicina, incluindo a dinemicina A; bifosfonatos, como por exemplo clodronato; uma esperamicina; bem como o comóforo neocarzinostatina e antibiótico cromóforo cromoproteína enedine), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, chromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® doxorubicina (incluindo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-dexorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina e deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas como

mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, streptonigrina, streptozocina, tubercidina, ubenimexa, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos do ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos das purinas como, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos da pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenais, tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frofínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucila; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxirúria; lentinana; lonidamina; maitansinoides tais como maitansina e a nsamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitacrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilidrazida; procarbazona; PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; sizofirano; espirogermânio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; (especialmente a toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxóides, por exemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANETM formulação do paclitaxel desenvolvidas com nanopartículas de albumina livres de Cremofor (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) e, TAXOTERE® doxetaxel (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, França); cloranbucila; GEMZAR® gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina tais como cisplatina e carboplatina; vinblastina; platina; etoposida (VP-16);

ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® vinorelbina, novantrona; teniposida; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inibidor da topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinóico; esperamicinas; capecitabina e os sais, ácidos ou derivados farmacologicamente aceitáveis de quaisquer dos acima.

Também incluídos nesta definição de “agentes quimioterápicos” estão: (i) agentes anti-hormonais que agem para regular ou inibir a ação hormonal sobre tumores, tais como anti-estrógenos e moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERMs), incluindo, por exemplo, tamoxifeno (incluindo o NOLVADEX® tamoxifen), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, e FARESTON toremifeno; (ii) inibidores da aromatase que inibem a enzima aromatase, o qual regula a produção de estrógeno pelas glândulas adrenais, como por exemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® acetato de megestrol, AROMASIN® exemestana, formestano, fadrozolo, RIVISOR® vorozolo, FEMARA® letrozolo, e ARIMIDEX® (anastrozole; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos, tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida e goserelina; bem como, troxacitabina (um análogo da citosina 1,3-dioxolano nucleosídeo); (iv) inibidores da proteína quinase, (v) inibidores do lípido quinase, (vi) oligonucleotídeos *antisense*, particularmente aqueles que inibem a expressão de genes envolvidos na via de sinalização da proliferação celular aberrante, tais como, PKC-alfa, Ralf e H-Ras; (vii) ribizimas, tais como inibidores de expressão da VEGF, (por exemplo, ribozima AGIOZYME®) e inibidores da expressão de HER2, (viii) vacinas tais como, vacinas de terapia gênica, por exemplo, vacina ALLOVECTIN®, vacina LEUVECTIN®, e vacina VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inibidor da topoisomerase 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogênicos, tais como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); e sais, ácidos ou derivados farmacologicamente

aceitáveis de quaisquer dos acima mencionados. Outros agentes anti-angiogênicos incluem inibidores da MMP-2 (metaloproteinase de matriz-2), inibidores da MMP-9 (metaloproteinase de matriz 9), inibidores de COX-II (ciclooxigenase II), e inibidores de receptores tirosina-quinase do VEGF.

5 Exemplos de tais inibidores das metaloproteinases de matriz que podem ser úteis em combinação com os compostos/composições da presente invenção são descritos nos documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818.442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98 / 34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, PE 606.046, PE 931.788, WO 90/05719, WO 10 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente US 5863949, Patente US 5861510 e PE 780.386, aos quais todos estão incorporados ao presente documento em totalidade pelas referências. Exemplos de inibidores de receptores tirosina-quinase do VEGF incluem 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidina-4-ílmnetoxi) quinazolina (ZD6474; Exemplo 2 no documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-15 5-íloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)- quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 no documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; no documento WO 98/35985) e SU11248 (sunitinib; no documento WO 01/60814), e seus compostos, como os revelados nos documentos WO 97/22596, WO 97/30035, 20 WO 97/32856, e WO 98/13354).

Outros exemplos de agentes quimioterápicos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores da PI3K (fosfoinositida-3-quinase), assim como os descritos por Yaguchi *et al* (2006) *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* 98 (8) :545-556; Patente US 25 7173029; Patente US 7037915; Patente US 6608056; Patente US 6608053; Patente US 6838457; Patente US 6770641; Patente US 6653320; Patente US 6403588; documento WO 2006/046031; documento WO 2006/046035; documento WO 2006/046040; documento WO 2007/042806; documento WO

2007/042810; documento WO 2004/017950; Patente US 2004/092561; documento WO 2004/007491; documento WO 2004/006916; documento WO 2003/037886; Patente US 2003/149074; documento WO 2003/035618; documento WO 2003/034997; documento US 2003/158212; documento EP 5 1417976; Patente US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; e documento WO 97/15658, dos quais todas as divulgações estão incorporadas no presente pela referência em sua totalidade. Exemplos específicos de tais inibidores de PI3K incluem SF-1126 (inibidor da PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEz-235 (inibidor de PI3K, Novartis), XL-10 147 (inibidor de PI3K, Exelixis, Inc.).

O termo "doenças inflamatórias", da forma com é utilizada no presente inclui, mas não se limita a, artrite reumatóide, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva, doença inflamatória intestinal (incluindo, mas não se limitando a, doença de Crohn e colite ulcerativa), doença pulmonar 15 obstrutiva crônica, doença fibrótica no fígado e nos rins, doença de Crohn, doenças de pele, como psoríase, eczema e esclerodermia, osteoartrite, esclerose múltipla, asma, doenças e perturbações relacionadas com complicações diabéticas, falência fibrótica de órgãos como pulmão, fígado, rim, complicações inflamatória do sistema cardiovascular como a síndrome 20 coronariana aguda.

Um "anti-inflamatório" é um composto útil para o tratamento da inflamação. Exemplos de agentes anti-inflamatórios injetáveis incluem proteínas terapêuticas, tais como Enbrel®, Remicade®, Humira® e Kineret®. Outros exemplos de agentes anti-inflamatórios não-esteróides (NSAIDs) 25 incluem agentes anti-inflamatórios, tais como o ibuprofeno ou aspirina (que reduzem o inchaço e aliviar a dor); drogas modificadoras anti-reumáticas (DMARDs), tais como metotrexato, 5-aminosalicilatos (sulfasalazina e agentes livre de sulfa); corticosteróides, imunomoduladores, como a 6-mercaptoputina

("6-MP"), azatioprina ("AZA"), ciclosporina e modificadores da resposta biológica, como os modificadores Remicade.RTM. (infiximab) e Enbrel.RTM. (etanercept), fatores de crescimento fibroblástico; fatores de crescimento derivado de plaquetas; enzima, tais como bloqueadores Arava.RTM. (leflunomida); e/ou um agente protetor de cartilagem tais como; ácido hialurônico, glucosamina e condroitina.

O termo "pró-droga", da forma utilizada no presente pedido, designa uma forma precursora ou derivada do composto da invenção que é capaz de ser enzimaticamente ativada ou convertida na forma parental mais ativa. Vide, por exemplo, Wilman, *Prodrugs in Cancer Chemotherapy, Biochemical Society Transactions*, 14, págs.375–382, 615a Reunião de Belfast (1986) e Stella *et al.*, *Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, Directed Drug Delivery*, Borchardt *et al.*, (ed.), págs. 247–267, Human Press (1985). As pró-drogas referem-se também aos precursores ou derivados de uma substância de origem farmacologicamente ativa que tenha uma biodisponibilidade maior que a substância de origem e seja convertida ao composto de origem *in vivo*. As pró-drogas de acordo com a presente invenção incluem, mas não se limitam a, pró-drogas que contêm ésteres, pró-drogas que contêm fosfato, pró-drogas que contêm tiofosfato, pró-drogas que contêm sulfato, pró-drogas que contêm peptídeos, pró-drogas modificadas com D-aminoácidos, pró-drogas glicosiladas, pró-drogas que contêm β -lactama, pró-drogas que contêm fenoxiacetamida opcionalmente substituída ou pró-drogas que contêm fenilacetamida opcionalmente substituída, 5-fluorocitosina e outras pró-drogas de 5-fluorouridina que podem ser convertidas na droga livre citotóxica mais ativa. Exemplos de drogas citotóxicas que podem ser derivadas em forma de pró-droga para uso na presente invenção incluem, mas sem limitar-se a, os agentes quimioterápicos descritos acima.

Um "metabólito" é um produto produzido através do metabolismo

do corpo de um composto específico ou sal deste. Metabólitos de um composto podem ser identificados por meio técnicas rotineiras conhecidas no estado da técnica e sua atividade pode ser determinada utilizando testes como os aqui descritos. Esses produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, hidroxilação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática, e processos similares, dos compostos administrados. Conseqüentemente, a invenção abrange os metabólitos dos compostos da invenção, incluindo compostos produzidos por um processo que compreende a exposição do composto da presente invenção a um mamífero por um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico.

Um "lipossomo" é uma pequena vesícula compostas por vários tipos de lipídios, fosfolipídios e/ou surfactantes que são úteis para a entrega de uma droga (como os inibidores da MEK divulgado no presente, e, opcionalmente, um agente quimioterápico) à um mamífero. Os componentes dos lipossomos são comumente dispostos em uma estrutura de dupla camada, semelhante à disposição dos lipídios nas membranas biológicas.

O termo "bula" da forma como é utilizado no presente refere-se a instruções habitualmente incluídas aos recipientes comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, utilização, posologia, administração, contra e/ou advertências relativas à utilização de tais produtos terapêuticos.

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de ser não sobreponíveis sobre sua própria imagem, enquanto que o termo "aquiral" refere-se a moléculas que são sobreponíveis sobre sua imagem espelho.

O termo "estereoisômero" refere-se a compostos que tenham constituição química e conectividade idêntica, mas diferem na orientação de seus átomos no espaço que não pode ser interconvertida pela rotação em

torno de ligações simples.

"Diastereômeros" refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens em espelho de outra. Diastereômeros têm diferentes propriedades físicas, por exemplo, ponto de fusão, ponto de ebulição, propriedades espectrais e de reatividade. Misturas de diastereômeros podem se separar sob procedimentos analíticos de alta resolução, tais como cristalização, eletroforese e cromatografia.

"Enantiômeros" refere-se a dois estereoisômeros de um composto que não são sobreponíveis sobre a imagem em espelho entre eles.

As definições e as convenções de estereoquímica usadas no presente seguem geralmente S. P. Parker, Ed., *McGraw–Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw–Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. e Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1994. Os compostos da invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, portanto, existe em diferentes formas estereoisoméricas. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitados a, diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como as suas misturas como, por exemplo, a mistura racêmica, estejam incluídas e fazem parte da presente invenção. Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, isto é, têm a habilidade de girar o plano da luz polarizada. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos D e L, ou R e S, são usados para denotar a configuração absoluta da molécula sobre seu centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (–) são empregados para designar o sinal da rotação da luz plano-polarizada pelo composto, com (–) ou por 1 significando que o composto é levorrotatório. Um composto prefixado com (+) ou d são dextrorrotatório. Para uma estrutura química dada, estes estereoisômeros são idênticos exceto por ser uma imagem em espelho. Um estereoisômero

específico pode também ser referido como a um enantiômero, e uma mistura de tais isômeros é chamada freqüentemente de uma mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é referida como a uma mistura racêmica ou racemato, que podem ocorrer onde não houver uma estereoseleção ou estereoespecificidade em uma reação química ou processo. Os termos "mistura racêmica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, isentas de atividade ótica.

O termo "tautômero" ou "forma tautomérica" refere-se aos isômeros estruturais de diferentes energias que são intermutáveis através de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, tautômeros prótons (também conhecido como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões através da migração de um próton, tal como as isomerizações ceto-enol e imina-enamina. Tautômeros de valência incluem interconversões pela reorganização de alguns dos elétrons de ligação.

A expressão "sal farmacologicamente aceitável" da forma com é utilizada no presente, refere-se aos sais orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis de um composto da invenção. Exemplos de sais incluem, mas não são limitados a, sais de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfeto, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanesulfonato "mesilato", etanesulfonato, benzenesulfonato, *p*-toluenesulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno bis-(2-hidróxi-3-naftoato)). Sais de metais alcalinos (por exemplo, sódio e potássio) sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, magnésio) e sais de amônio. Um sal farmacologicamente aceitável pode envolver a inclusão de uma outra molécula tal como um íon de acetato, um íon de succinato ou outro contra-íon. O contra-íon pode ser qualquer fração orgânica ou inorgânica

que estabiliza a carga no composto de origem. Além disso, um sal farmacologicamente aceitável pode ter mais de um átomo carregado em sua estrutura. Os exemplos onde os átomos carregados múltiplos são parte do sal farmacologicamente aceitável podem ter múltiplos íons contrários. Portanto, um sal farmacologicamente aceitável pode ter um ou mais átomos carregados e/ou um ou mais contra-íons.

Se os compostos da invenção são bases, os sais farmacologicamente aceitáveis desejados podem ser preparados por qualquer método adequado disponível no estado da técnica, por exemplo, o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, como o ácido clorídrico, ácido hidrobromídico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanossulfônico, ácido fosfórico e similares, ou com um ácido orgânico, como o ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido piranosidil, tal como o ácido glucurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa hidróxi, tais como o ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, como o ácido aspártico e ácido glutâmico, um ácido aromático, como o ácido benzóico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, tais como o ácido *p*-toluenossulfônico ou ácido etanosulfônico e similares.

Se os compostos da invenção são ácidos, os sais farmacologicamente aceitáveis desejados podem ser preparados por qualquer método adequado disponível no estado da técnica, por exemplo, o tratamento do ácido livre, com uma base orgânica ou inorgânica, como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metais alcalinos ou hidróxido de metais alcalino-terrosos, ou similares. Exemplos de sais adequados incluem, mas não estão limitados a, sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como a glicina e arginina, amônia, aminas primárias, secundárias, terciárias, aminas cíclica, como a piperidina, morfolina e

piperazina, e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição deve ser compatível quimicamente e/ou toxicologicamente com os outros ingredientes que compreendem uma fórmula, e/ou para o mamífero a ser tratado com estes.

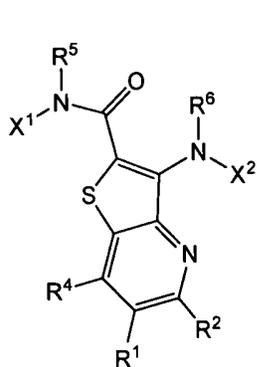
"Solvato" refere-se a uma associação ou complexo de uma ou mais moléculas solvente e um composto da invenção. Exemplos de solventes, que formam solvatos incluem, mas não se limitam a, água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etila, ácido acético e etanolamina. O termo "hidratado" refere-se ao complexo onde a molécula solvente é a água.

O termo "grupo protetor" refere-se a um substituinte que é comumente utilizado para bloquear ou proteger uma determinada funcionalidade enquanto reage com outros grupos funcionais no composto. Por exemplo, um "grupo protetor de amino" é um substituinte acoplado ao grupo amino que bloqueia ou protege a funcionalidade amino no composto. Grupos protetores de amino adequados incluem grupos acetil, trifluoroacetil, t-butoxicarbonil (COB), benziloxicarbonil (CBZ) e 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc). Do mesmo modo, um "grupo protetor de hidroxil" refere-se a um substituinte de um grupo hidroxil que bloqueia ou protege a funcionalidade hidroxil. Grupos protetores de hidroxil adequados incluem; grupos acetil e silyl. Um "grupo protetor de carbóxi" refere-se a um substituinte do grupo carboxila que bloqueia ou protege a funcionalidade carbóxi. Grupos protetores de carboxil adequados incluem grupos fenilsulfoniletil, cianoetil, 2 – (trimetilsilyl)etilo, 2 – (trimetilsilyl)etoximetil, 2 – (p-toluenossulfonil)etil, 2 – (p-nitrofenilsulfenil)etil, 2 – (difenilfosfina) – etil, nitroetil e similares. Para uma descrição de grupos protetores e seu uso,

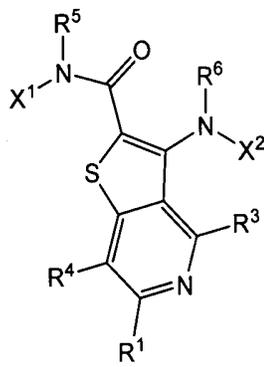
vide, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ªEd., John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1991.

Os termos "compostos da invenção", "compostos da presente invenção" e "compostos da Fórmula I", salvo quando indicado de outra maneira, incluem compostos da Fórmula I e estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros, solvatos, metabólitos, sais (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) e pró-drogas deste.

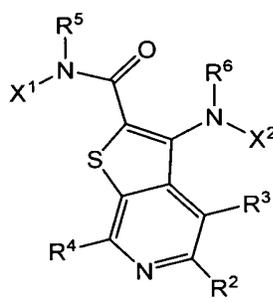
A presente invenção fornece compostos azabenzotiofenil da Fórmula I, como descrito acima, úteis como inibidores de quinase, úteis particularmente como inibidores da MEK quinase. A presente invenção inclui os compostos das Fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, e III-i, e todas as outras variáveis são como as definidas na Fórmula I.



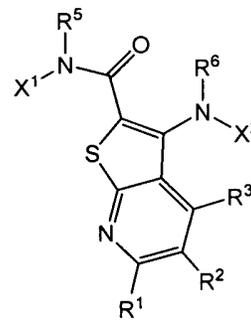
I-a



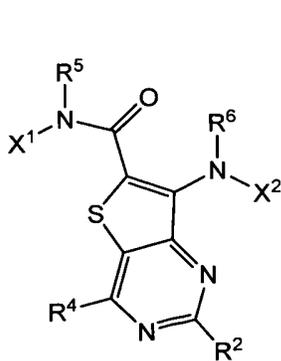
I-b



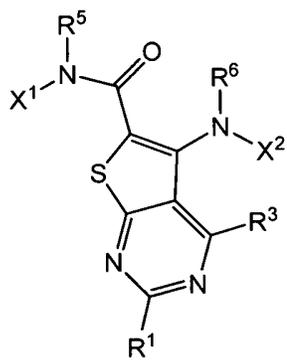
I-c



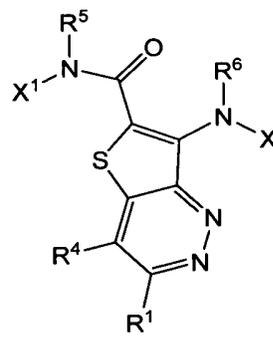
I-d



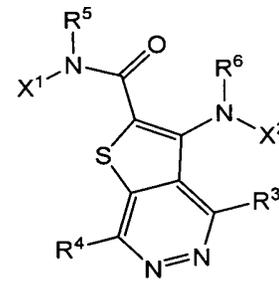
I-e



I-f

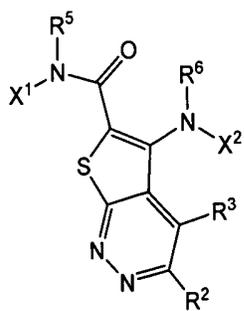


I-g

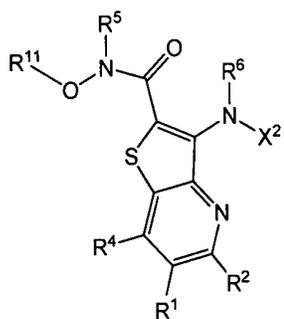


I-h

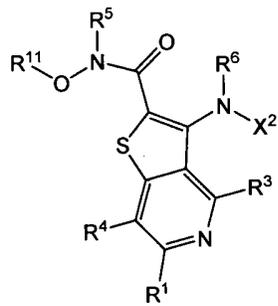
15



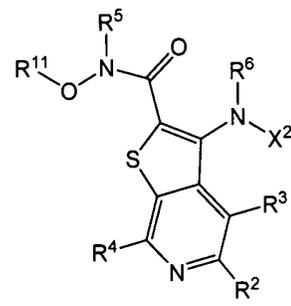
I-i



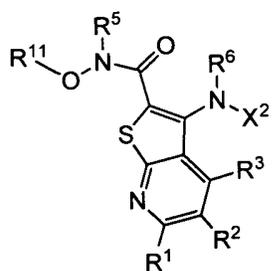
II-a



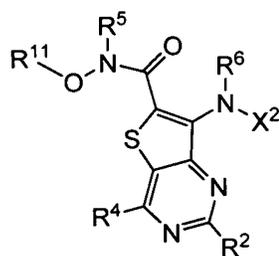
II-b



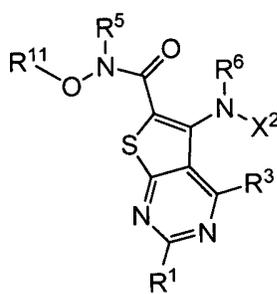
II-c



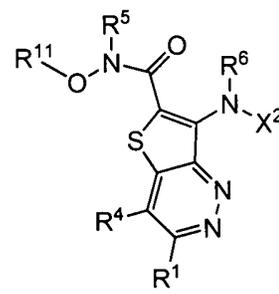
II-d



II-e

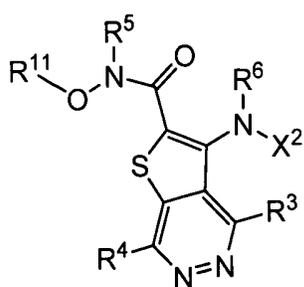


II-f

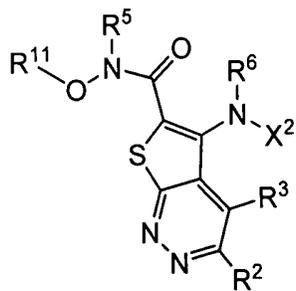


II-g

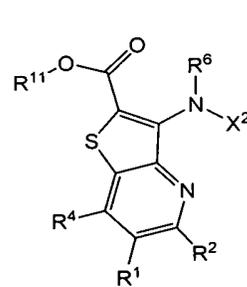
5



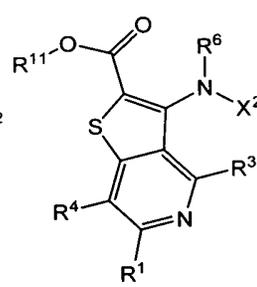
II-h



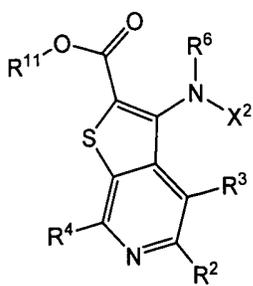
II-i



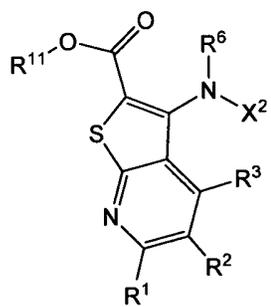
III-a



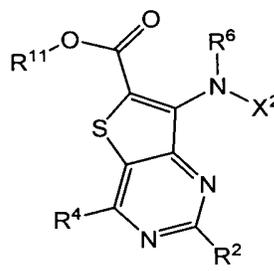
III-b



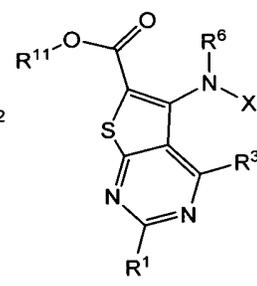
III-c



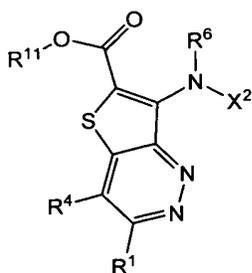
III-d



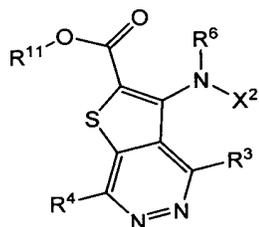
III-e



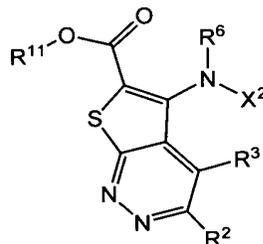
III-f



III-g



III-h



III-i

Em um exemplo de realização da presente invenção, os
 compostos são das Fórmulas I-b, I-f, I-g, I-h, II-b, II-f, II-g, II-h, III-b, III-f, III-g e
 5 III-h e todas as outras variáveis são como as definidas na Fórmula I.

Em um exemplo de realização da presente invenção, os
 compostos são da Fórmula III-c, e todas as outras variáveis são como as
 definidas na Fórmula I.

Em um exemplo de realização da presente invenção, R¹ é H, halo,
 10 CN, CF₃, -NR¹¹R¹², -OR¹¹, -SR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², ou C₁-C₆ alquil, e todas as
 outras variáveis são como as definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-
 b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f ou III-g.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R¹ é H,
 halo, CN, CF₃, C₁-C₆ alquil, -NR¹¹R¹² onde R¹¹ e R¹² são independentemente
 15 H ou C₁-C₆ alquil, -OR¹¹ onde R¹¹ é H ou C₁-C₆ alquil, ou -SR¹¹ onde R¹¹ é H
 ou C₁-C₆ alquil ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na
 Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, ou III-g.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R¹ é H, Cl,
 CN, CF₃, metil, -NH₂, -NH(CH₃), -(CH₃)₂, -OH, ou -OCH₃; e todas as outras
 20 variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b,
 II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, ou III-g.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R¹ é H, e
 todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-d,

I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, ou III-g.

Em exemplo de realização da presente invenção, R^2 é H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, ou C_1-C_6 alquil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^2 é H, halo, CN, CF_3 , C_1-C_6 alquil, $-NR^{11}R^{12}$, no qual, R^{11} e R^{12} são independentemente H ou C_1-C_6 alquil, $-OR^{11}$, no qual, R^{11} é H ou C_1-C_6 alquil, ou $-SR^{11}$, no qual, R^{11} é H ou C_1-C_6 alquil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e ou III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^2 é H, Cl, CN, CF_3 , metil, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, ou $-OCH_3$; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou III-i, ou como definido anteriormente.

Em um exemplo de realização da presente invenção, R^3 é H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, ou C_1-C_6 alquil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^3 é H, halo, CF_3 , C_1-C_6 alquil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^3 é H, F, CF_3 , ou metil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou III-i,

ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^3 é H, F, Cl, CF_3 , metil ou CN, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, ou
5 III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^4 é H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, ou C_1-C_6 alquil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou
10 como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^4 é H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$ ou $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, no qual, R^{11} e R^{12} são independentemente H ou C_1-C_6 alquil, $-OR^{11}$, no qual, R^{11} é H ou C_1-C_6 alquil, ou $-SR^{11}$, no qual, R^{11} é H ou C_1-C_6 alquil; e todas as outras variáveis são como
15 aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^4 é H, Br, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OH$, ou $-OCH_3$; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na
20 Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^4 é H, Br, Cl, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OH$, ou $-OCH_3$; e todas as outras variáveis são como
25 aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, R^4 é halo,

–OH, ou C₁–C₆ alquil opcionalmente substituído por halo, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou como definido anteriormente.

5 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁴ é independentemente Cl, Br, Me, Et, F, CHF₂, CF₃, ou –OH; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, ou III-h, ou como definido anteriormente.

10 Em um exemplo de realização da presente invenção, R⁵ é H ou C₁–C₆ alquil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁵ é H ou metil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

15 a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁵ é H; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁵ é metil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

20 e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, ou II-a a II-i, ou como definido anteriormente.

 Em um exemplo de realização da presente invenção, R⁶ é H ou C₁–C₆ alquil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

25 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁶ é H ou metil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

 Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁶ é H; e

todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

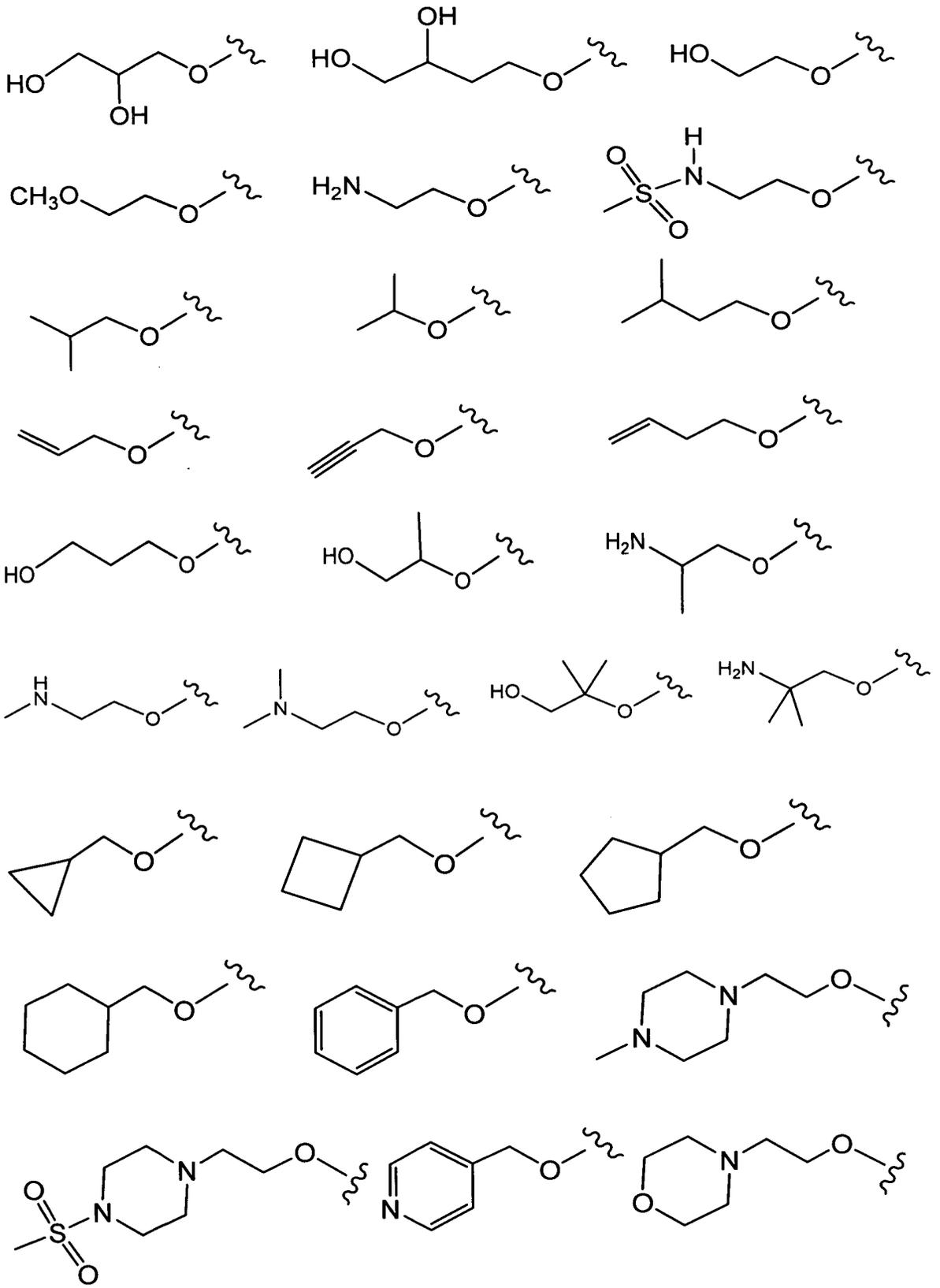
Em outro exemplo de realização da presente invenção, R⁶ é metil; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

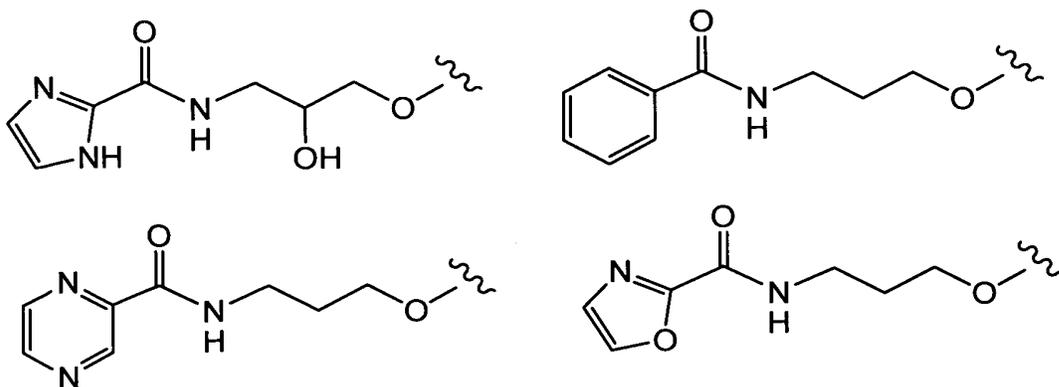
Em um exemplo de realização da presente invenção, X¹ é OR¹¹ (ou seja, Formula II-a até II-i); e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a até I-i, ou como definido anteriormente.

Em um exemplo de realização da presente invenção, X¹ é OR¹¹, no qual, R¹¹ é H; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i; ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é OR¹¹, no qual, R¹¹ é C₁-C₁₂ alquil (por exemplo, C₁-C₆ alquil) substituído com um ou mais grupos selecionados independentemente a partir de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(C₁-C₆ alquil), -(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n SR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶ C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶ C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁸ C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁷ SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n OS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_n OP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_n OP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, e R²¹; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

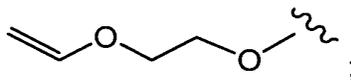
Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é:





; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

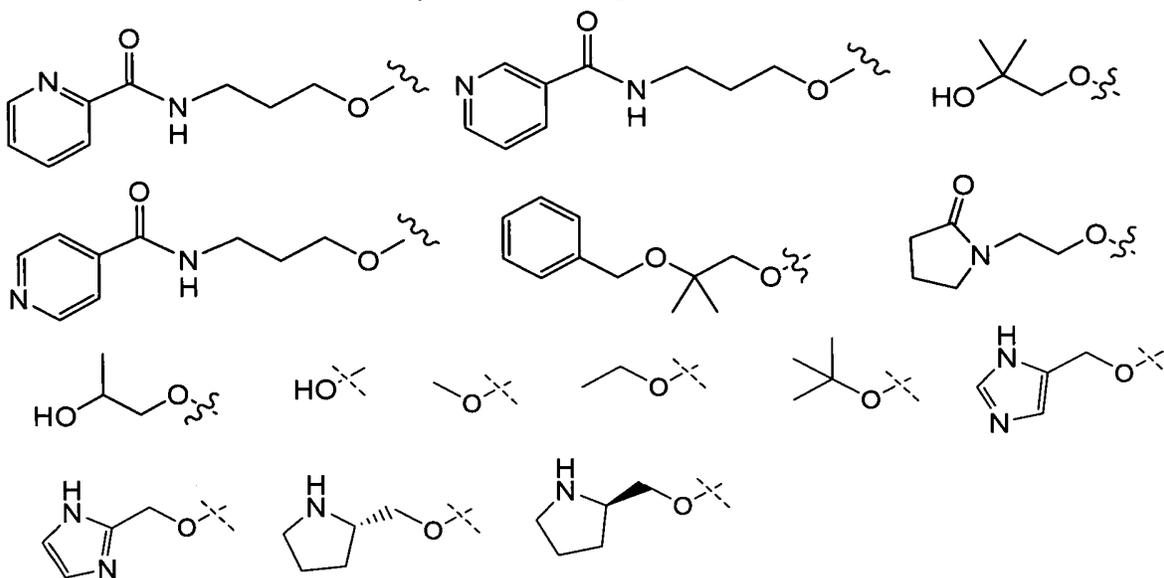
Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



5

e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

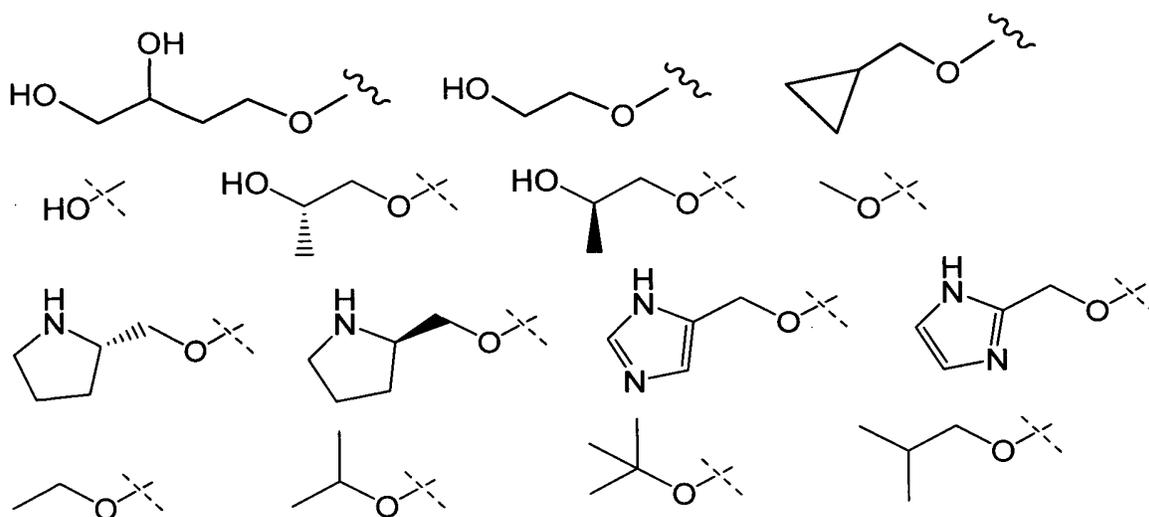
Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



10

e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



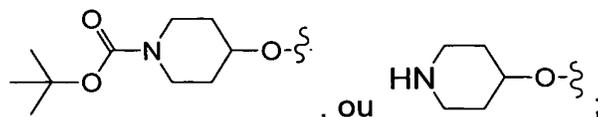
; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

5 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é OR^{11} , no qual, R^{11} é heterociclil (por exemplo, heterociclil com 4 a 6 membros) opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

20 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é OR^{11} , no qual, R^{11} é um heterociclil com 4 a 6 membros contendo 1 átomo de

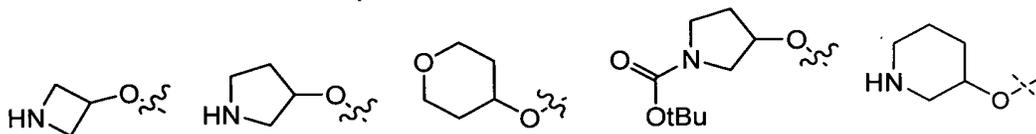
nitrogênio no anel, no qual o heterociclil mencionado é opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(C₁-C₆ alquil), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -
 5 (CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -
 10 (CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, e R²¹; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



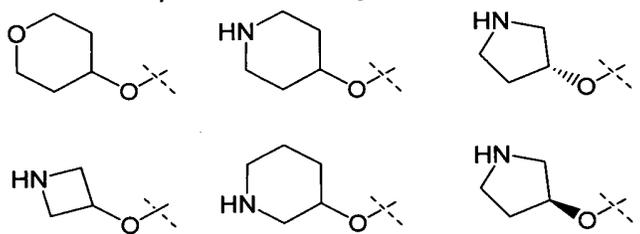
15 e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



20 e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é



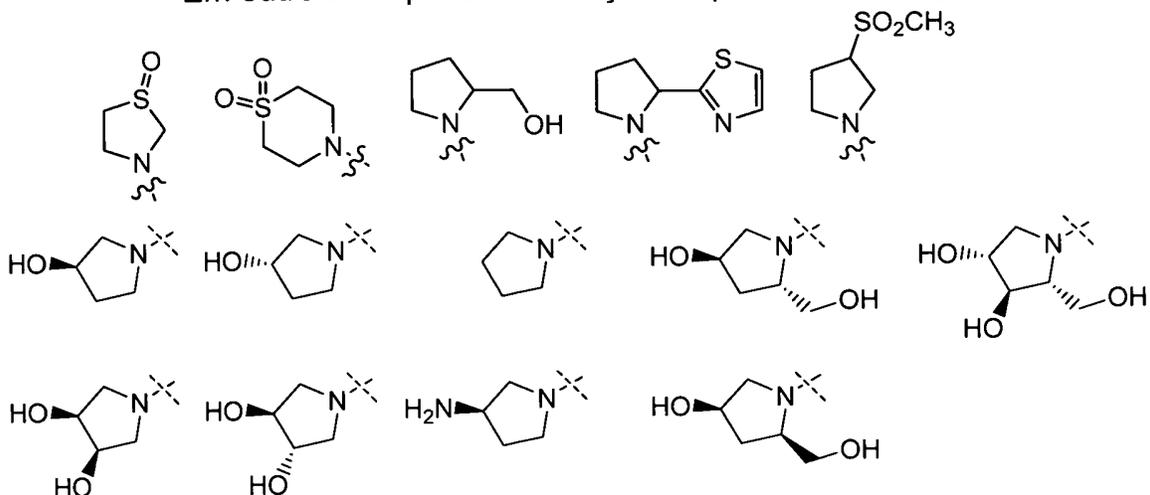
e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em um exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} , e X^1 e R^5 são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados de modo a formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 5–7 membros tendo 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o anel cíclico mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionado a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} , e X^1 e R^5 são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados de modo a formar um anel cíclico saturados de 5–6 membros tendo 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o dito anel cíclico é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-($

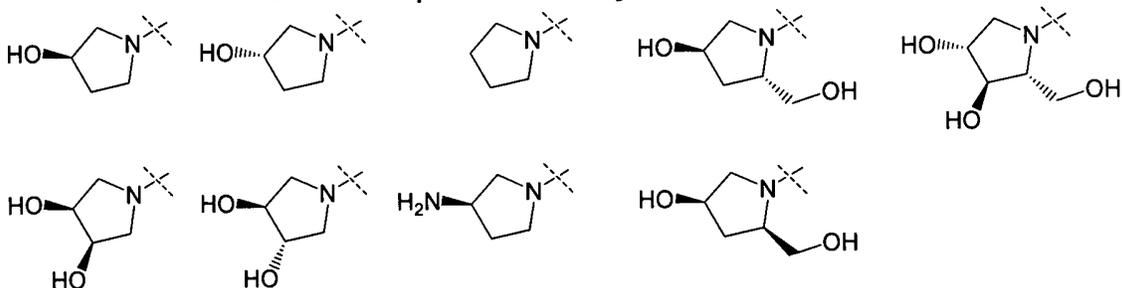
$(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$,
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$,
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$,
 5 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é:



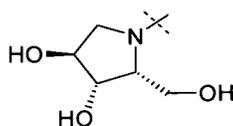
10 e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na
 Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é:



15 e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na
 Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

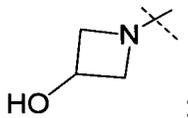
Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em um exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} , e X^1 e R^5 são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados de modo a formar um anel cíclico saturados ou insaturados de 4 membros tendo 0-1 heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e N, onde o anel cíclico mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em um exemplo de realização da presente invenção, X^1 é $-OR^{11}$,

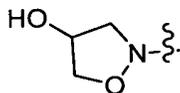
e X¹ e R⁵ são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados de modo a formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 4–7 membros tendo 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o anel cíclico mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionado a partir de halo, CN, CF₃, –OCF₃, –NO₂, oxo, –Si(C₁–C₆ alquil), –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n–SR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, e R²¹; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X¹ é –OR¹¹, e –OR¹¹ de X¹ e R⁵ são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados de modo a formar um anel cíclico saturados ou insaturados de 5–7 membros tendo 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o anel cíclico mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, CF₃, –OCF₃, –NO₂, oxo, –Si(C₁–C₆ alquil), –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n–SR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), –

$(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou
 5 I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é $-\text{OR}^{11}$, e $-\text{OR}^{11}$ de X^1 e R^5 são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual eles
 estão ligados de modo a formar um anel cíclico saturados de 5–6 membros tendo
 0–2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o anel cíclico
 10 mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a
 partir de halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{Si}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n$
 $\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-$
 15 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, e
 20 R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I ou I-a a I-i,
 ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na
 25 Fórmula I ou I-a a I-i, ou como definido anteriormente.

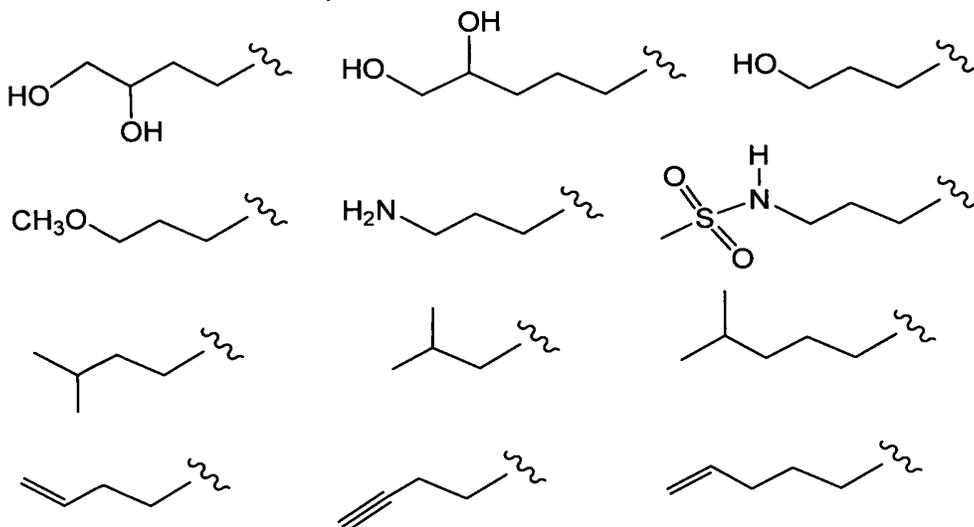
Em um exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} ; e
 todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, I-a, I-b, I-c,

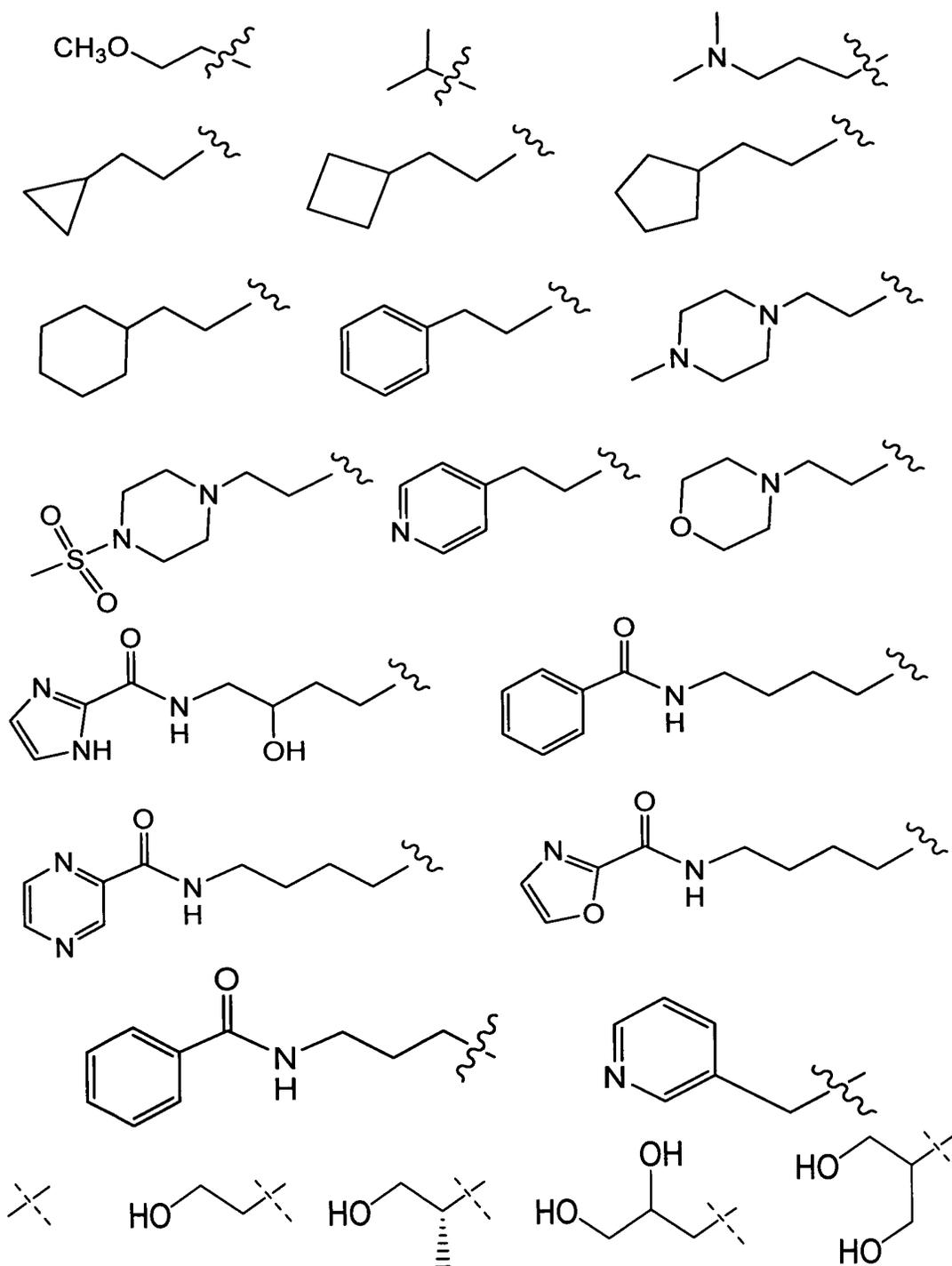
l-d, l-e, l-f, l-g, l-h, ou l-i; ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} , no qual, R^{11} é H; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, l-a, l-b, l-c, l-d, l-e, l-f, l-g, l-h, ou l-i, ou como definido anteriormente.

5 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é R^{11} , no qual, R^{11} é C_1 - C_{12} alquil (por exemplo, C_1 - C_6 alquil) substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, e R^{21} ; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas na Fórmula I, l-a, l-b, l-c, l-d, l-e, l-f, l-g, l-h, ou l-i; ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é:

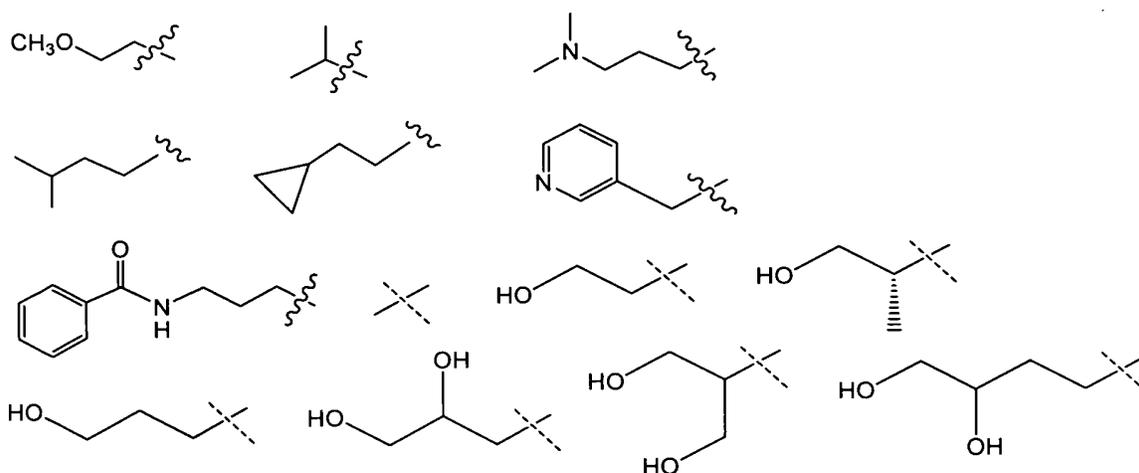




5

e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, ou I-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, ou I-i, ou como definido anteriormente.

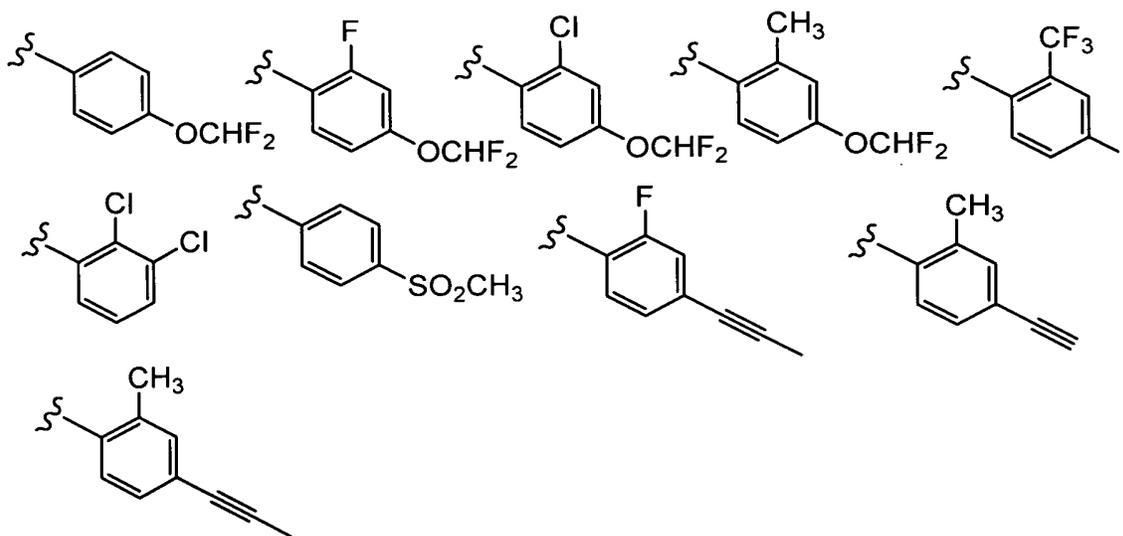
5 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é $X1$ is $-S(O)_2R^{11}$, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, ou I-i, ou como definido anteriormente.

10 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X^1 é $X1$ is $-S(O)_2R^{11}$, caracterizado pelo fato de que R^{11} é H ou metil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, ou I-i, ou como definido anteriormente.

15 Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é $-OR^{11}$ (ou seja, Fórmula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i) no qual R^{11} de W é H ou C_1-C_{12} alquil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas anteriormente.

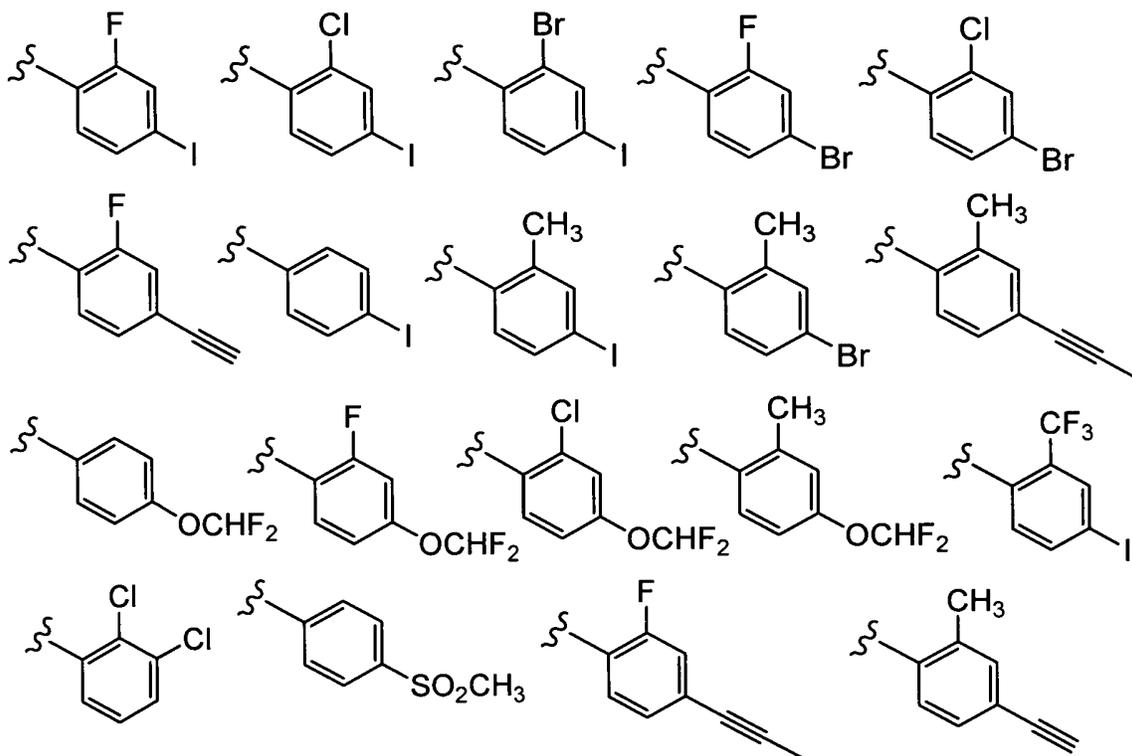
20 Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é $-OR^{11}$ (ou seja, Fórmula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i) no qual R^{11} de W é H, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, W é $-$



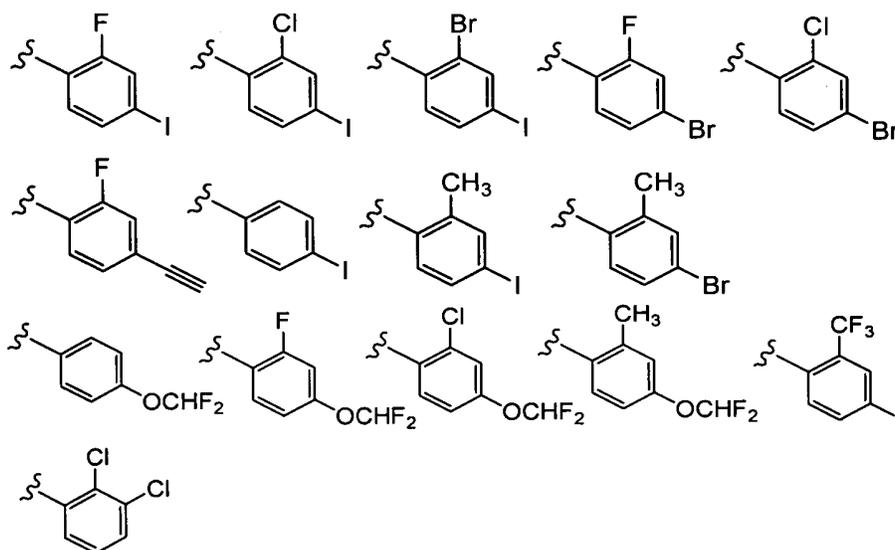
e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



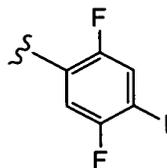
e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

5 Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



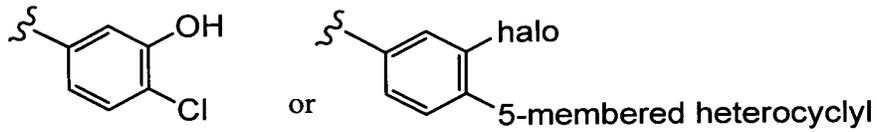
10

e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X² é C₆-C₁₀ aril substituído com C₁-C₄ alquil, e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

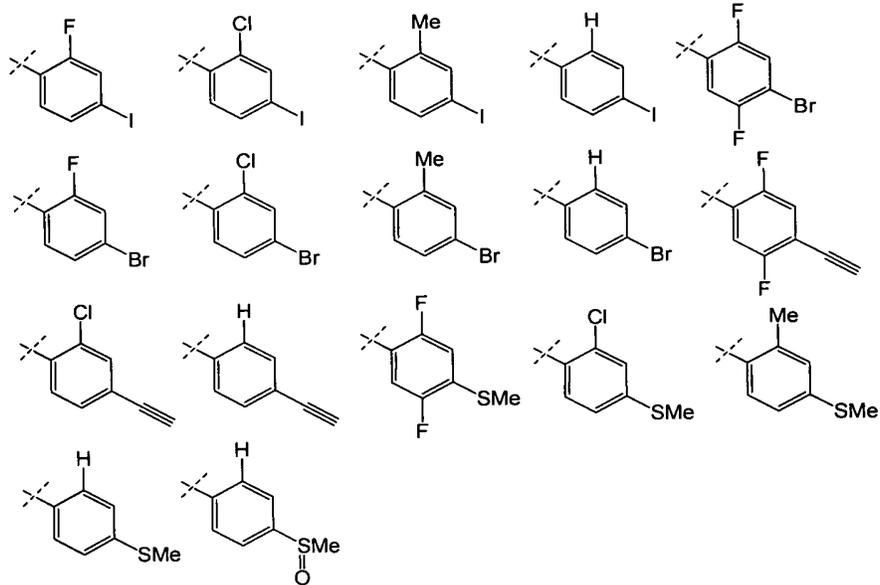
15

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

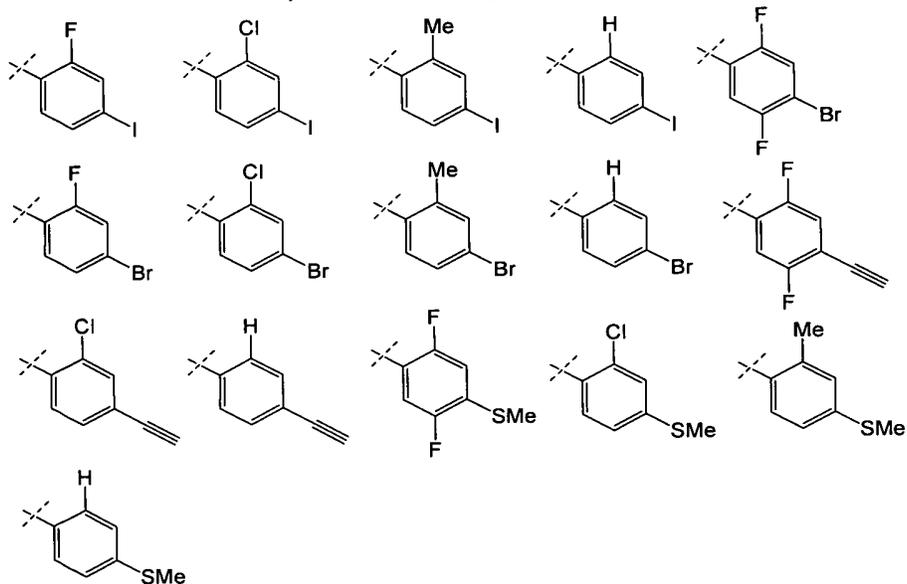
Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:



5

e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X²:

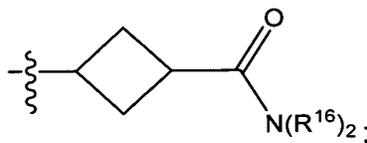


e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X² é carbociclil (por exemplo, C₄–C₆ carbociclil) ou heterociclil (por exemplo, heterociclil de 4 a 6–membros), no qual o carbociclil ou heterociclil mencionado é opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF₃, –OCF₃, –NO₂, oxo, –Si(C₁–C₆ alquil), –(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n–SR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n OS(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), –(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂(OR¹⁶), –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')R¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')OR¹⁶, –(CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, e R²¹; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X² é C₄–C₆ carbociclil, no qual o carbociclil mencionado é opcionalmente substituído com –C(=Y')R¹⁶; e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Em outro exemplo de realização da presente invenção, X² é:

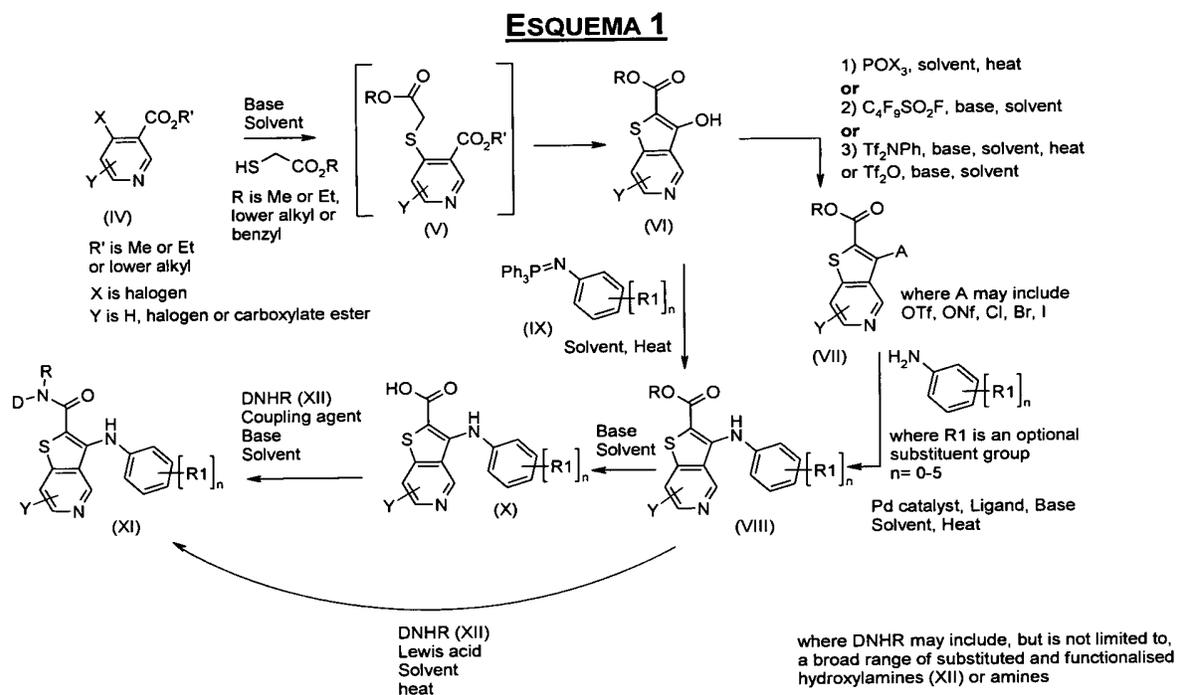


e todas as outras variáveis são como aquelas definidas nas Fórmulas I, I-a a I-i, II-a a II-i ou III-a a III-i, ou como definido anteriormente.

Os presentes compostos são preparados de acordo com os procedimentos descritos abaixo nos esquemas e exemplos ou por métodos conhecidos no estado da técnica. As matérias-primas e vários intermediários podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, preparados a partir de compostos disponíveis comercialmente, ou preparados por métodos sintéticos bem conhecidos (por exemplo, os descritos nos documentos WO02/06213, WO03/077855 e WO03/077914).

Por exemplo, 5-azabenzotiofenos da Fórmula (I-b), (II-b) ou (III-b) podem ser preparados usando rotas sintéticas descritas nos esquemas 1, 2 e

10 3.



Compostos de fórmula (IV) podem ser preparados utilizando métodos publicados descritos na literatura. Eles podem ser reagidos com tioglicolato metílico ou tioglicolato etílico, na presença de uma base, como o hidrato de sódio, em um solvente adequado, tais como N, N-dimetilformamida ou 1,2-dimetoxietano, a uma temperatura de variando entre 50 °C e temperatura ambiente, para se obter os compostos da fórmula (VI).

Compostos da fórmula (VI) podem ser convertidos para os compostos da fórmula (VII) pela reação com um agente halogenante, tais como oxibrometo fosforoso, puro ou em um solvente adequado como o tolueno, em uma temperatura entre temperatura ambiente e 140 °C. Alternativamente, os compostos de fórmula (VI) podem ser submetidos a reação com nonafluorobutano sulfonilfluorido na presença de uma base como a diisopropiletilamina e um catalisador, como *N,N*-dimetil-4-aminopiridina, em um solvente, como diclorometano em temperatura ambiente, com *N*-feniltrifluorometanosulfonimida na presença de uma base como a diisopropiletilamina, em um solvente adequado, tais como 1,2-dimetoxietano em uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Além disso, compostos da fórmula (VI) podem ser tratados com ácido trifluorometanosulfônico anidrido na presença de uma base como a piridina em um solvente, como o diclorometano a uma temperatura de -20 °C até a temperatura ambiente.

Compostos de fórmula (VIII) podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula (VII) por uma reação com anilina (incorporando substituintes adequados a R1), na presença de um catalisador, como tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ou acetato de paládio, uma base como o fosfato de potássio, *tert*-butóxido do sódio, 1,8-diazabicyclo [5.4.1] undeca-7-eno ou carbonato de cério, um ligante, tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino) xanteno, 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamina) bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-(dimetoxi) bifenil ou tri-*n*-butil-fosfina em um solvente adequado, tais como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano ou dioxano, a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, ou sob irradiação de microondas a uma temperatura de 70 °C a 150 °C.

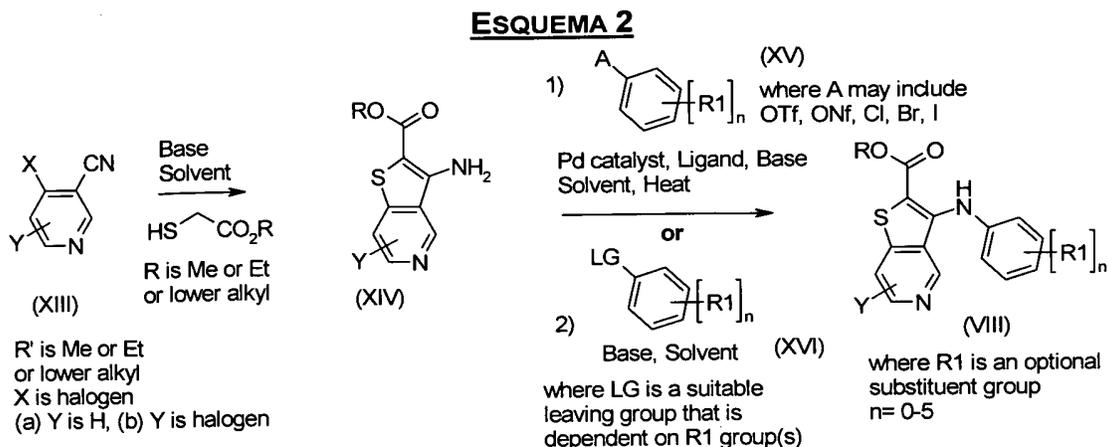
Alternativamente os compostos da fórmula (VIII) podem ser

obtidos a partir de compostos de fórmula (VI) por reação destes com compostos da fórmula (IX) (preparados utilizando métodos publicados descritos na literatura), em um solvente adequado, tais como tolueno ou 1,2-dimetoxietano, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, ou sob irradiação microondas a uma temperatura de 100 °C a 180 °C.

Compostos da fórmula (X) podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula (VIII) pela reação com uma base, tal como o hidróxido de sódio em um solvente prótico como etanol ou metanol, a temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo.

Compostos da fórmula (X) podem ser submetidos a reação com uma hidroxilamina funcionalizada da fórmula (XII) (comercialmente disponível ou preparada de acordo com o Esquema 6), ou com uma amina, e um agente agregante adequado, tais como cloridrato *O*-(7-aza-benzo-triazol -1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio hexafluoro-fosfato, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida ou *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida na presença de *N*-hidroxi -1,2,3-benzotriazole, na presença de uma base adequada, como o diisopropiletilamina ou trietilamina em um solvente inerte, como o tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, ou diclorometano, em uma temperatura próxima a da temperatura ambiente, para se obter os compostos da fórmula (XI). Alternativamente, os compostos da fórmula (XI) podem ser obtidos diretamente a partir dos compostos da fórmula (VIII) pela reação com uma amina ou hidroxilamina DNHR na presença de um ácido Lewis, como trimetil alumínio em um solvente, como o DCM, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo.

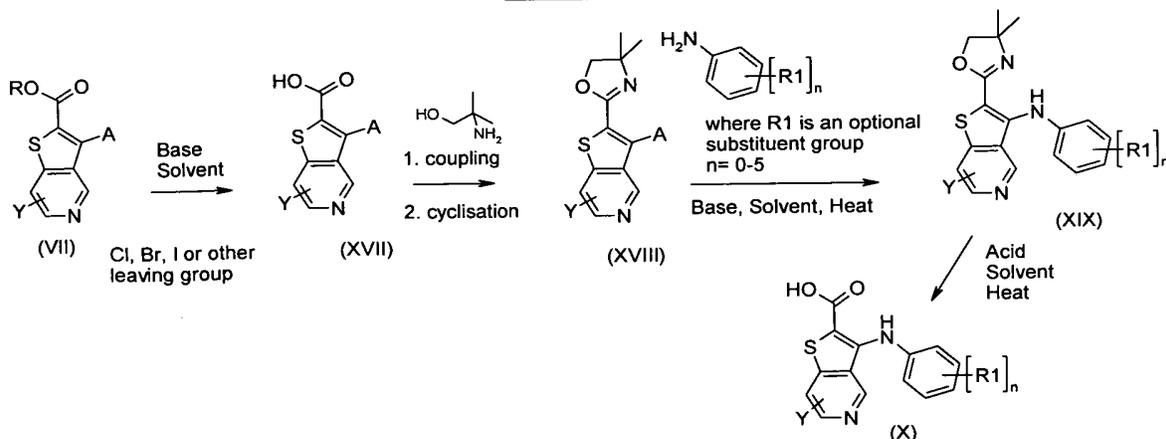
Alternativamente, os compostos da fórmula (VIII) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (XIII), de acordo com o Esquema 2.



Compostos da fórmula (XIII) podem ser preparados usando métodos publicados descritos na literatura. Compostos em geral da fórmula (XIV) podem ser preparados a partir compostos da fórmula (XIII) usando métodos descritos acima para a preparação de compostos da fórmula (VI) a partir dos compostos da fórmula (IV).

Compostos da fórmula (VIII) podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula (XIV) por reação com compostos da fórmula (XV) (incorporando substituintes adequados a R1), usando os métodos descritos acima para a preparação de compostos da fórmula (VIII) a partir dos compostos da fórmula (VI). Alternativamente, os compostos da fórmula (VIII) podem ser obtidos a partir dos compostos da fórmula (XIV) por reação com os compostos da fórmula (XVI) (incorporando substituintes adequados a R1), na presença de uma base, como hidreto de sódio, hexametildisilazano ou lítio, em um solvente adequado, como tetraidrofurano ou *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até 150 °C.

Alternativamente, os compostos da fórmula (X) também podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (VII) de acordo com o Esquema 3.

ESQUEMA 3

Compostos da fórmula (VII) podem ser convertidos para compostos da fórmula (XVII), usando os métodos descritos acima para a preparação dos compostos da fórmula (X) a partir dos compostos da fórmula (VIII). Compostos de fórmula (XVII) podem ser acoplados a aminas tal como 2-amino-2-metil-1-propanol pelos métodos descritos acima para a preparação de compostos da fórmula (XI) a partir dos compostos da fórmula (X), seguido pela reação com um agente, tal como o cloreto de tionilo ou oxicloreto fosforoso, puro ou em um solvente adequado, como diclorometano, clorofórmio ou éter dietílico, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, para fornecer compostos da fórmula (XVIII).

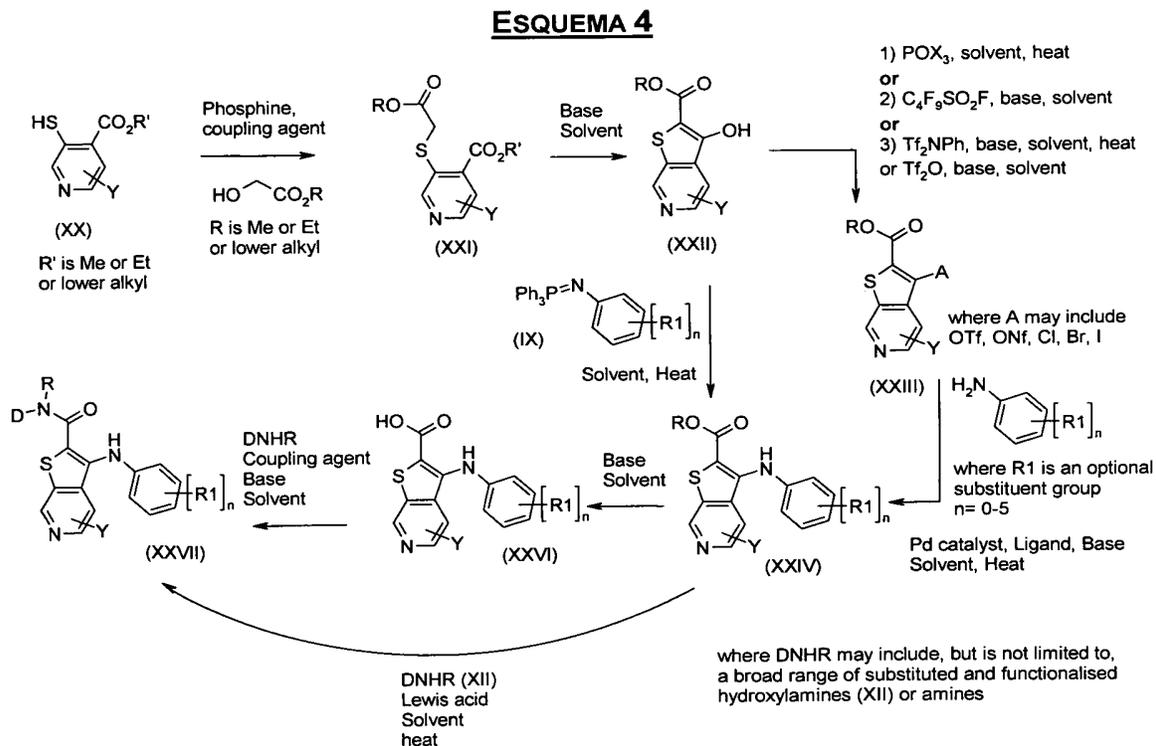
Compostos da fórmula (XIX), podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula (XVIII), pela reação com anilina (incorporando substituintes adequados a R₁), na presença de um catalisador, como tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ou acetato de paládio, uma base como o fosfato de potássio, tert-butóxido do sódio, 1,8-diazabicyclo [5.4.1] undeca-7-eno ou carbonato de cézio, um ligante, tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino) xanteno, 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N, N-dimetilamina) bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-(dimetoxi) bifenil ou tri-butil-fosfina em um solvente adequado, tais como

tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano ou dioxano, a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, ou sob irradiação de microondas a uma temperatura de 70 °C a 150 °C.

Alternativamente, os compostos da fórmula (XIX), podem ser obtidos a partir dos compostos da fórmula (XVIII), por reação com compostos de anilinas (incorporação de substituintes adequados a R1), na presença de uma base, como hidreto de sódio ou de lítio hexametildisilazano, em um solvente adequado, tais como tetraidrofurano ou *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até 150 °C.

Compostos da fórmula (X) podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula (XIX), por reação com um ácido como o cloreto de hidrogênio ou ácido acético em um solvente adequado, como a água, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente.

6-Aza-benzotiofenos das Fórmulas I-c, II-c ou III-c podem ser preparados usando as rotas sintéticas descritas no Esquema 4.



Compostos da fórmula (XX) podem ser preparados utilizando-se métodos publicados descritos na literatura. Eles podem ser reagidos com metil glicolato ou etil glicolato na presença de uma fosfina, tais como trifenil fosfina, um alquil-azodicarboxilato como o dietil azodicarboxilato ou diisopropil azodicarboxilato, em um solvente aprótico, tais como tetraidrofurano ou o éter dietílico, a uma temperatura a partir da de temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, para se obter os compostos da fórmula (XXI).

Compostos da fórmula (XXI), podem ser submetidos a reação na presença de uma base, como o hidreto de sódio, em um solvente adequado, tais como *N,N*-dimetilformamida ou 1,2-dimetoxietano, a uma temperatura a partir de - 50 °C a temperatura ambiente , para se obter o compostos de fórmula (XXII).

Compostos da fórmula (XXII) podem ser convertidos para os compostos da fórmula (XXIII) pela reação com um agente halogenante, tais como oxibrometo fosforoso, puro ou em um solvente adequado como o tolueno, em uma temperatura entre temperatura ambiente e 140 °C. Alternativamente, os compostos de fórmula (XXII) podem ser submetidos a reação com nonafluorobutano sulfonilfluorido na presença de uma base como a diisopropiletilamina e um catalisador, como *N,N*-dimetil-4-aminopiridina, em um solvente, como diclorometano em temperatura ambiente, com *N*-feniltrifluorometanosulfonimida na presença de uma base como a diisopropiletilamina, em um solvente adequado, tais como 1,2-dimetoxietano em uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Além disso, compostos da fórmula (VI) podem ser tratados com ácido trifluorometanosulfônico anidrido na presença de uma base como a piridina em um solvente, como o diclorometano a uma temperatura de -20 °C até a temperatura ambiente.

Compostos de fórmula (XXIV) podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula (XXIII) por uma reação com anilina (incorporando substituintes adequados a R1), na presença de um catalisador, como tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ou acetato de paládio, uma base como o fosfato de potássio, tert-butóxido do sódio, 1,8-diazabicyclo [5.4.1] undeca-7-eno ou carbonato de césio, um ligante, tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino) xanteno, 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N, N*-dimetilamina) bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-(dimetoxi) bifenil ou tri-butyl-fosfina em um solvente adequado, tais como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano ou dioxano, a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, ou sob irradiação de microondas a uma temperatura de 70 °C a 150 °C.

Alternativamente os compostos da fórmula (XXIV) podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula (XXII) por reação destes com compostos da fórmula (IX) (preparados utilizando métodos publicados descritos na literatura), em um solvente adequado, tais como tolueno ou 1,2-dimetoxietano, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, ou sob irradiação microondas a uma temperatura de 100 °C a 180 °C.

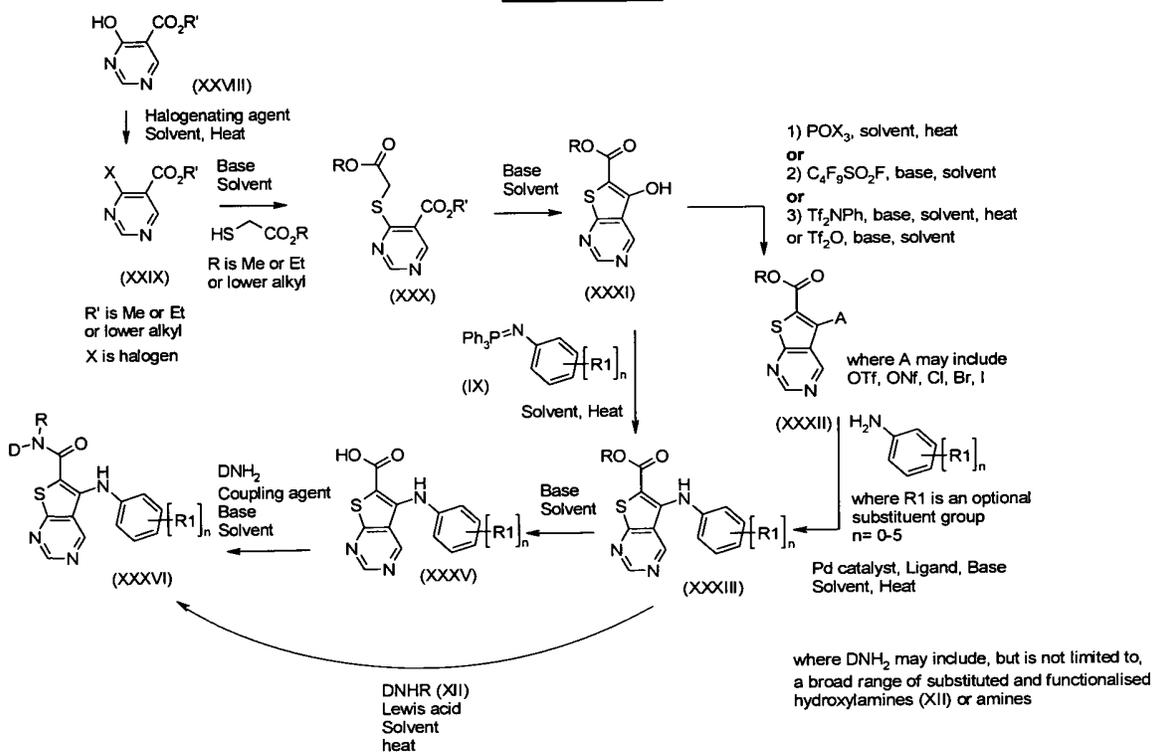
Compostos da fórmula (XXVI) podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula (XXIV) pela reação com uma base, tal como o hidróxido de sódio em um solvente prótico como etanol ou metanol, a temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo.

Compostos da fórmula (XXVI) podem ser submetidos a reação com uma hidroxilamina funcionalizada da fórmula (XII) (comercialmente disponível ou preparada de acordo com o Esquema 6), ou com uma amina, e um agente agregante adequado, tais como cloridrato *O*-(7-aza-benzo-triazol-1-il)-*N, N, N'*-tetra-metiluronio hexafluoro-fosfato, *N*-(3-

dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida ou *N, N'*-diciclohexilcarbodiimida na presença de *N*-hidroxi -1,2,3-benzotriazole, na presença de uma base adequada, como o diisopropiletilamina ou trietilamina em um solvente inerte, como o tetrahidrofurano, *N, N*-dimetilformamida, ou diclorometano, em uma temperatura próxima a da temperatura ambiente, para se obter os compostos da fórmula (XXVII). Alternativamente, os compostos da fórmula (XXVI) podem ser obtidos diretamente a partir dos compostos da fórmula (XXIV) pela reação com uma amina ou hidroxilamina DNHR na presença de um ácido Lewis, como trimetil alumínio em um solvente, como o DCM, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo.

Tieno [2,3-*d*] pirimidinas da Fórmula I-f, II-f ou III-f podem ser preparados pelo uso de rotas sintéticas descritas no Esquema 5.

ESQUEMA 5



15

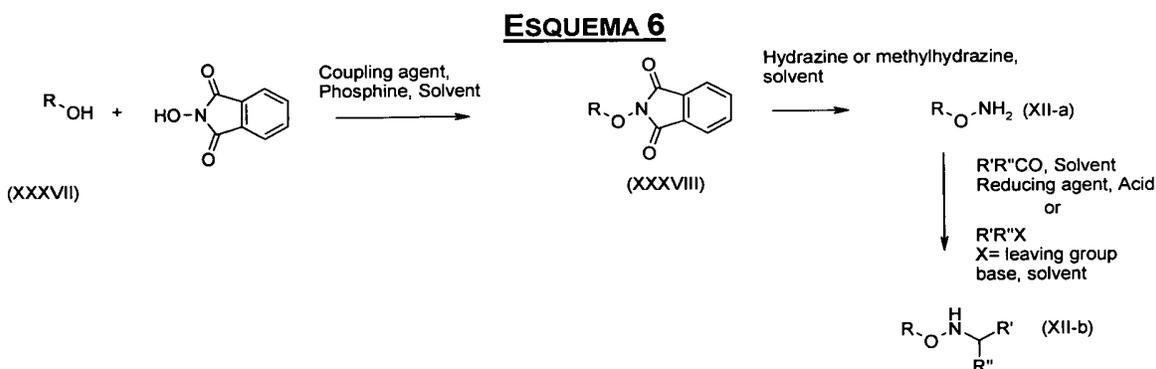
Compostos da fórmula (XXVIII) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos na literatura. Eles podem reagir com um agente

halogenante, tais como oxibrometo fosforoso, puro ou em um solvente adequado como o tolueno, a temperatura entre temperatura ambiente até a temperatura de refluxo para fornecer os compostos da fórmula (XXIX).

Compostos da fórmula (XXXVI) podem ser obtidos a partir dos compostos da fórmula (XXIX), usando métodos semelhantes aos já descritos para a preparação dos compostos da fórmula (XI) a partir dos compostos da fórmula (IV), conforme mostrado no Esquema 5.

Hidroxilaminas da fórmula (XII), podem ser preparadas usando métodos descritos na literatura ou pelas rotas sintéticas descritas no Esquema

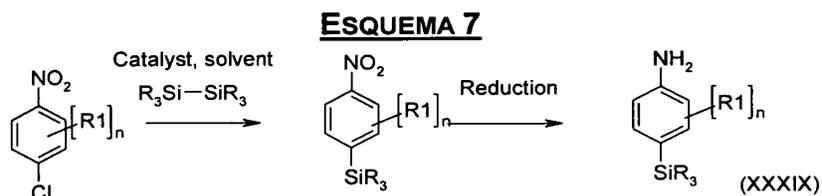
10 6.



O álcool primário ou secundário da fórmula geral (XXXVII) pode ser preparado usando métodos descritos na literatura. Eles podem reagir com 1-hidroxi ftalimida usando uma fosfina e um reagente de ligação, tal como azodicarboxilato dietílico para fornecer os compostos da fórmula geral (XXXVIII). Compostos da fórmula geral (XXXVIII), podem ser desprotegidos utilizando uma hidrazina ou metil hidrazina para fornecer hidroxilaminas da fórmula geral (XII-a). Compostos da fórmula (XII-a), podem ainda ser modificados por uma aminação redutora com aldeídos ou cetonas usando um agente redutor, como triacetoxi borohidreto de sódio, cianoborohidrido de sódio, ou borano-piridina em um solvente, tal como dicloroetano a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo. Além disso, compostos da fórmula (XII-a),

podem ainda ser modificados por uma alquilação com haletos alquílicos na presença de uma base como a trietilamina, em um solvente, tal como o diclorometano, para fornecer a hidroxilaminas da fórmula geral (XII-b).

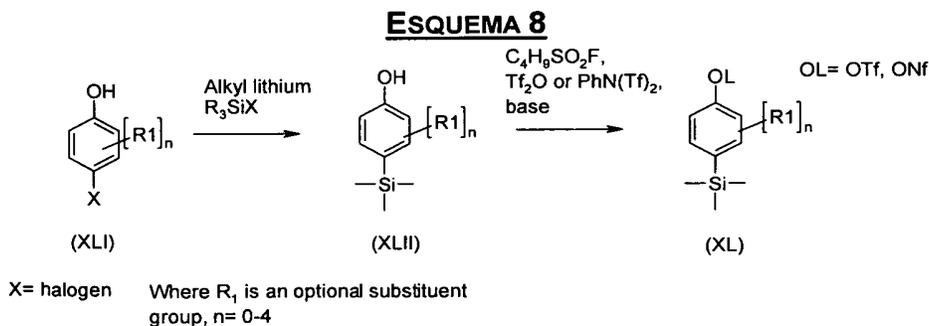
Anilinas da fórmula geral (XXXIX) utilizados na reação de ligação cruzada descritas acima podem ser preparados usando métodos descritos na literatura ou de acordo com o Esquema 7.



Where R_1 is an optional substituent group, $n=0-4$

Os 4-cloro-nitrobenzeno substituídos podem ser submetidos a reação com hexametildisilano em um solvente como o xileno usando um catalisador, como tetraquis (trifenilfosfina) paládio, a uma temperatura a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo. O grupo nitro pode ser reduzida por meio de métodos descritos na literatura, como a reação sob uma atmosfera de hidrogênio a uma pressão de 1–5 atmosferas na presença de um catalisador, tal como paládio suportados em carbono e em um solvente, como o etanol ou acetato de etila em temperatura ambiente.

Ésteres trifluorometanosulfonil da fórmula geral (XL) utilizados nas reações de ligações cruzadas descritas acima podem ser preparadas usando métodos descritos na literatura ou de acordo com o Esquema 8.



Halofenóis da estrutura geral (XLI) podem ser submetidos a reações com dois equivalentes dos reagentes alquil lítio, tal como *n*-butil lítio em um solvente, como o THF, seguido pela têmpera com trialquil halogeneto, como cloreto de trimetilsilil para formar trialquilsilil fenóis (XLII). Trialquilsilil fenóis podem ainda ser submetidos a reações usando procedimentos descritos na literatura para formar trifluorometano-sulfonato ou nonaflatos da estrutura geral (XL).

Será apreciado que onde existam grupos funcionais apropriados, compostos das fórmulas (I), (II), (III) ou quaisquer intermediários utilizados na sua elaboração possam ainda ser adicionalmente derivatizados por um ou mais métodos sintéticos padrão empregando substituição, oxidação, redução ou reações de clivagem. Substituições específicas incluem abordagens convencionais de alquilação, arilação, heteroarilação, acilação, sulfonilação, halogenação, nitração, formilação e procedimentos de acoplamentos.

Por exemplo, grupos de brometo de arila ou cloreto de arila podem ser convertidos para iodetos de arila usando uma reação de Finkelstein empregando uma fonte iodeto, tais como iodeto de sódio, um catalisador, como o iodeto de cobre e um ligante, como a *trans-N, N'*-dimetil-1, 2 ciclohexano-diamina em um solvente como o 1,4-dioxano e aquecendo a mistura da reação à temperatura de refluxo. Arila trialquilsilanos podem ser convertidos para iodeto de arila pelo tratamento do silano com uma fonte de iodeto, tal como monoclreto de iodo em um solvente, como o diclorometano com ou sem uma ácido Lewis, como o prata tetrafluoroborato a uma temperatura a partir de -40 °C até a temperatura de refluxo.

Em um exemplo adicional grupos da amina primária ($-NH_2$) podem ser alquilados utilizando um processo de alquilação redutora empregando um aldeído ou uma cetona e um borohidreto, por exemplo, triacetoxiborohidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio, em um solvente,

como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, 1,2-dicloroetano, ou um álcool, como o etanol, quando necessário, na presença de um ácido, como o ácido acético, próxima a temperatura ambiente. Os grupos amina secundária (–NH) podem ser igualmente alquilados empregando-se um aldeído.

5 Em um exemplo adicional, os grupos amina primária ou secundária podem ser convertidos em grupos amida (–NHCOR' ou –NRCOR') por acilação. A acilação pode ser obtida através de uma reação com um ácido clorídrico apropriado, na presença de uma base, tal como a trietilamina, em um solvente adequado, como o diclorometano, ou pela reação com um ácido

10 carboxílico adequado na presença de um agente de ligação adequado, tal como o HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurânio hexafluorofosfato) em um solvente adequado, como diclorometano. Do mesmo modo, grupos amina podem ser convertidos em grupos sulfonamida (–NHSO₂R' ou –NR''O₂R') por reação com um adequado sulfonil cloreto na

15 presença de uma base adequada, como trietilamina, em um solvente adequado, como diclorometano. Grupos aminas primária ou secundária podem ser convertidos em grupos uréia (–NHCONR'R'' ou –NRCONR'R'') pela reação com um isocianato adequado na presença de uma base adequada, como a trietilamina, em um solvente adequado, tal como o diclorometano.

20 Uma amina (–NH₂) pode ser obtida pela redução de um grupo nitro (–NO₂), por exemplo, por hidrogenação catalítica, utilizando, por exemplo, hidrogênio, na presença de um catalisador metálico como, por exemplo, o paládio suportados em carbono em um solvente, tal como o acetato de etila ou um álcool, por exemplo, o metanol. Alternativamente, a transformação pode ser

25 efetuada por redução química usando, por exemplo, um metal, por exemplo, o estanho ou ferro, na presença de um ácido, como ácido clorídrico.

 Em um exemplo adicional, grupos de amina (–CH₂NH₂) podem ser obtidos por redução de nitrilas (–CN), por exemplo, por hidrogenação

catalítica utilizando, por exemplo, hidrogênio na presença de um catalisador metálico, por exemplo, paládio suportado em carbono ou níquel de Raney, em um solvente tal como o éter, por exemplo, um éter cíclico como o tetrahidrofurano, a uma temperatura a partir de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ até a temperatura de refluxo do solvente.

Em outro exemplo, grupos amina ($-\text{NH}_2$) podem ser obtidos a partir de grupos de ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) pela conversão para a acil azida correspondente ($-\text{CON}_3$), rearranjo de Curtius e hidrólise do isocianato resultante ($-\text{N} = \text{C} = \text{O}$).

Grupos aldeído ($-\text{CHO}$) podem ser convertidos para grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$), por aminação redutora empregando uma amina e uma borohidreto, por exemplo, triacetoxiborohidrato de sódio ou cianoborohidrato de sódio, em um solvente, como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, ou um álcool, como o etanol, quando necessário, na presença de um ácido, como o ácido acético, próxima a temperatura ambiente.

Em um exemplo adicional, grupos aldeído podem ser convertidos em grupos alquênico ($-\text{CH} = \text{CHR}'$) pela utilização de uma reação Wittig Wadsworth–Emmons usando um fosforano ou fosfonato adequado em condições padrões conhecidas pelos técnicos hábeis no assunto.

Grupos aldeído podem ser obtidos através da redução de grupos éster (tais como, CO_2Et) ou nitrilas ($-\text{CN}$), utilizando hidreto de diisobutilalumínio em um solvente adequado, tal como o tolueno. Alternativamente, grupos aldeído podem ser obtidos pela oxidação do grupo álcool usando qualquer agente oxidante adequado conhecido pelos técnicos no assunto.

Grupos ésteres ($-\text{CO}_2\text{R}'$) podem ser convertidos para o grupo ácido correspondente ($-\text{CO}_2\text{H}$) por hidrólise catalisada por ácido ou base, dependendo da natureza de R. Se R é t-butilico, a hidrólise catalisada por

ácido pode ser alcançada por exemplo, pelo tratamento com um ácido orgânico como o ácido trifluoroacético em um solvente aquoso ou pelo tratamento com um ácido inorgânico como o ácido clorídrico em um solvente aquoso.

5 Grupos carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) podem ser convertidos em amidas ($-\text{CONHR}'$ 'ou $-\text{CONR}'\text{R}''$) por reação com uma amina adequada na presença de um agente de ligação adequado, tal como o HATU, em um solvente adequado, tal como o diclorometano.

10 Em um exemplo adicional, ácidos carboxílicos podem ser homologados por um carbono (ou seja, de $-\text{CO}_2\text{H}$ até $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) pela conversão para o ácido clorídrico correspondente ($-\text{COCl}$), seguida pela síntese de Arndt–Eistert.

15 Em outro exemplo, grupos $-\text{OH}$ podem ser gerados a partir do éster correspondente (por exemplo, $-\text{CO}_2\text{R}'$), ou aldeído ($-\text{CHO}$) por redução, utilizando, por exemplo, um complexo hidreto metálico, tal como o hidreto de alumínio e lítio em éter dietílico ou tetrahidrofurano, ou borohidreto de sódio em um solvente como o metanol. Alternativamente, um álcool pode ser preparado pela redução do ácido correspondente ($-\text{CO}_2\text{H}$), utilizando, por exemplo, um hidreto de alumínio e lítio em um solvente como, por exemplo, o tetrahidrofurano, ou usando borano em um solvente como o tetrahidrofurano.

20 Grupos álcool podem ser convertidos em grupos livres, tal como átomos alógenos ou grupos sulfoniloxi como, por exemplo, um alquilsulfoniloxi, por exemplo, trifluorometilsulfoniloxi ou arilsulfoniloxi, por exemplo, grupo p-toluenossulfoniloxi usando condições conhecidas pelos técnicos hábeis no assunto. Por exemplo, um álcool pode ser reagir com cloreto de tiol em um halogenato de hidrocarbonetos (por exemplo, diclorometano) para produzir o cloreto correspondente. Uma base (por exemplo, trietilamina) também pode ser usada na reação.

Em outro exemplo o álcool, fenol ou grupos amida podem ser

alquilados pela ligação do fenol ou amida a um álcool em um solvente, como o tetrahidrofurano na presença de uma fosfina, por exemplo, trifenilfosfina e um ativador como, por exemplo, o dietil-, diisopropil ou dimetilazodicarboxilato. Alternativamente a alquilação pode ser obtida por desprotonação usando uma
5 base adequada, por exemplo, hidreto de sódio seguida por posterior adição de um agente alquilante, tal como um halogeneto alquil.

Halogêneos aromáticos substituintes nos compostos podem ser submetidos a troca halogênio-metal pelo tratamento com uma base, por exemplo, uma base lítio, tal como o n-butil ou t-butil lítio, opcionalmente, a
10 uma baixa temperatura, por exemplo, em torno de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, em um solvente, como o tetrahidrofurano e, em seguida, submetido a têmpere com um eletrófilo para introduzir um substituinte desejado. Assim, por exemplo, um grupo formil pode ser introduzido usando *N, N*-dimetilformamida como o eletrófilo. Halogêneos aromáticos substituintes podem ser submetidos a reações de
15 catalização com metais (por exemplo, paládio ou cobre), para introduzir, por exemplo, substituintes ácido, éster, ciano, amida aril, heteraril, alquenil, alquinil tio- ou amino. Procedimentos adequados que podem ser empregados incluem aqueles descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald ou Hartwig.

Halogêneos aromáticos substituintes também podem sofrer
20 deslocamento nucleofílico seguindo a reação com um nucleófilo adequado, como uma amina ou um álcool. Vantajosamente, tal reação pode ser realizada a uma temperatura elevada na presença de irradiação microondas.

Os compostos da presente invenção são testados pela sua capacidade de inibir a atividade de ativação da MEK (ensaios primários) e por
25 seus efeitos biológicos em cultura de células (ensaios secundários), conforme descrito abaixo. São úteis como inibidores da MEK os compostos que possuem valores de IC_{50} menores do que $10\text{ }\mu\text{M}$ (preferencialmente menor do que $5\text{ }\mu\text{M}$, mais preferencialmente, menor do que $1\text{ }\mu\text{M}$, e mais preferencialmente ainda

menor do que 0,5 μM), no ensaio de atividade MEK do Exemplo 1a ou 1b, IC_{50} menor que 5 μM (preferencialmente menor do que 0,1 μM , mais preferencialmente, menor do que 0,01 μM), no ensaio de ativação da MEK do Exemplo 2, EC_{50} menor que 10 μM (preferencialmente menor do que 5 μM , mais preferencialmente, menor do que 0,5 μM), no ensaio de proliferação celular do Exemplo 3, e/ou EC_{50} menor do que 10 μM (preferencialmente, menor do que 1 μM , mais preferencialmente, menor do que 0,1 μM), no ensaio de fosforilação de ERK do Exemplo 4.

A presente invenção inclui uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) que inclui um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) e um veículo (veículo farmacêuticamente aceitável). A presente invenção também inclui uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) que inclui um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) e um veículo (um veículo farmacêuticamente aceitável), compreendendo ainda de um segundo agente quimioterápico e/ou um segundo agente antiinflamatório, tal como os descritos anteriormente. As composições da presente invenção são úteis para inibir o crescimento de células anormais ou para tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero (por exemplo, humano). As composições da presente invenção também são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias em um mamífero (por exemplo, humano).

Os presentes compostos e composições também são úteis para o tratamento de uma doença auto-imune, lesões ósseas destrutivas, distúrbios proliferativos, doenças infecciosas, doenças virais, doenças fibróticas ou doenças neurodegenerativas em um mamífero (por exemplo, humano). Exemplos dessas doenças/distúrbios incluem, mas não estão limitados a, diabetes e complicações diabéticas, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada com a idade, hemangioma, fibrose pulmonar idiopática, rinite e dermatite atópica, doença renal e

insuficiência renal, doença renal policística, insuficiência cardíaca congestiva, neurofibromatose, rejeição de órgãos transplantados, caquexia, acidente vascular cerebral, choque séptico, insuficiência cardíaca, rejeição de órgãos transplantados, doença de Alzheimer, dor neuropática ou crônica e infecções virais como, por exemplo, pelo vírus HIV, hepatite (B), vírus (HBV) , vírus do papiloma humano (HPV), citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein–Barr (EBV). Dor crônica, para os propósitos da presente invenção inclui, mas não está limitado a, dor idiopática, e dor associada com alcoolismo crônico, deficiência de vitaminas, uremia, hipotireoidismo, inflamação, artrite e dor pós–operatória.

5 Dor neuropática está associada a diversas condições, que incluem, mas não estão limitadas a, inflamação, dor pós–operatória, dor do membro fantasma, dor de queimaduras, gota, neuralgia trigeminal, dor aguda herpética e pós–herpética, causalgia, neuropatia diabética, avulsão do plexo, neuroma, vasculite , infecção viral, síndrome de esmagamento, hiperalgesia neuropática,

10 lesão tecidual, amputação de membro, dor da artrite e lesão do nervo entre o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central.

Os presentes compostos e composições também são úteis para o tratamento da pancreatite ou doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doença renal induzida pelo diabetes), em um mamífero (por exemplo, humano).

20

Os presentes compostos e composições também são úteis para a prevenção da implantação de blastocisto em um mamífero (por exemplo, humano).

A presente invenção inclui um método para inibir o crescimento celular anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste ao mamífero mencionado. A presente

25

invenção também inclui um método para tratar uma doença inflamatória em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste ao mamífero mencionado.

5 A presente invenção inclui um método para inibir o crescimento celular anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste, em combinação com um segundo agente
10 quimioterápico, tais como aqueles aqui descritos. A presente invenção também inclui um método para tratar uma doença inflamatória em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste, em combinação com um segundo agente
15 anti-inflamatório, tais como aqueles aqui descritos.

 A presente invenção inclui um método de tratar uma doença auto-
imune, lesão ósseo destrutiva, distúrbios proliferativos, doenças infecciosas, doenças virais, doenças fibróticas ou doenças neurodegenerativas em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma
20 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste, e compreendendo opcionalmente de um segundo agente terapêutico adicional. Exemplos dessas doenças/distúrbios incluem, mas não estão limitados a, diabetes e complicações diabéticas, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade,
25 degeneração macular relacionada com a idade, hemangioma, fibrose pulmonar idiopática, rinite e dermatite atópica, doença renal e insuficiência renal, doença renal policística, insuficiência cardíaca congestiva, neurofibromatose, rejeição de órgãos transplantados, caquexia, acidente vascular cerebral, choque

séptico, insuficiência cardíaca, rejeição de órgãos transplantados, doença de Alzheimer, dor neuropática ou crônica e infecções virais, como infecções por HIV, hepatite (B) vírus (HBV), vírus do papiloma humano (HPV), citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein–Barr (EBV).

5 A presente invenção inclui um método para tratar a pancreatite ou doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doença renal induzida pelo diabetes), em um mamífero (por exemplo, humano), que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste, e
10 compreendendo opcionalmente de um segundo agente terapêutico adicional.

 A presente invenção inclui um método para prevenir a implantação do blastocisto em um mamífero (por exemplo, humano), compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição
15 deste, e compreendendo opcionalmente de um segundo agente terapêutico adicional.

 A presente invenção inclui um método para utilizar os presentes compostos para o diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou tratamento de células de mamíferos, organismos, ou condições patológicas associadas.

20 Acredita-se também que os compostos da presente invenção podem tornar as células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação, com o propósito de matar e/ou inibir o crescimento de tais células. Conseqüentemente, a presente invenção está relacionada ainda a um método de sensibilizar células anormais em um mamífero (por exemplo, humano) que
25 compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I (e/ou solvatos e sais deste) ou uma composição deste, a uma quantidade que seja eficaz para sensibilizar as células anormais no tratamento com a radiação.

A administração dos compostos da presente invenção (definido a seguir como "composto(s) ativo(s)") pode ser realizado por qualquer método que permita a entrega dos compostos para o local de ação. Estes métodos de administração incluem; via oral, intraduodenal, via parenteral (incluindo a
5 intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravasculares ou infusão), tópica, inalação e administração retal.

A quantidade de composto ativo administrado irá depender do paciente a ser tratado, a gravidade ou condição da doença, a taxa de administração, a distribuição do composto e o critério do médico. No entanto,
10 uma dose eficaz está no intervalo de cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal por dia, e preferencialmente, cerca de 1 a 35 mg/kg/dia, em uma dose única ou doses divididas. Para um humano de 70 kg, a quantidade poderia ser de cerca de 0,05 a 7 g/dia, e de preferência, cerca de 0,05 a 2,5 g/dia. Em alguns casos, os níveis de dosagem abaixo do limite inferior do intervalo
15 referido podem ser mais do que o suficiente, enquanto em outros casos doses ainda maiores podem ser empregadas sem causar efeitos colaterais nocivos, desde que essas doses maiores forem primeiramente divididas em várias doses menores para administração ao longo do dia.

Os compostos ativos podem ser aplicados como terapia única ou
20 em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos, por exemplo, os descritos no presente. Tais tratamentos coadjuvantes podem ser alcançados através da administração simultânea, seqüencial ou em dosagens separadas dos componentes individuais do tratamento.

A composição farmacêutica pode, por exemplo, ser apresentada
25 na forma adequada para a administração oral como um comprimido, cápsula, pílula, pó, formulações de liberação prolongada, solução, suspensão para injeção parenteral como uma solução estéril, suspensão ou emulsão para uma administração tópica, como uma pomada ou creme ou como supositório para a

administração retal. A composição farmacêutica pode estar sob a forma de unidades de dosagem adequadas para administração única de doses precisas. A composição farmacêutica irá incluir um veículo ou excipiente farmacêutico convencional e um composto de acordo com a presente invenção como um ingrediente ativo. Além disso, este pode incluir outros medicamentos ou agentes farmacêuticos, veículos, adjuvantes, etc.

Formas exemplares de administração parenteral incluem soluções ou suspensões de compostos ativos em solução aquosa estéril, por exemplo, soluções aquosa de propilenoglicol ou dextrose. Tais dosagens podem ser convenientemente tamponadas, se desejado.

Veículos farmacêuticamente adequados incluem inertes diluentes ou espessantes, água e vários solventes orgânicos. As composições farmacêuticas podem se assim for desejado, incluir ingredientes adicionais, tais como aromatizantes, aglutinantes, excipientes e similares. Assim, para administração oral, comprimidos contendo vários excipientes, tais como o ácido cítrico pode ser utilizado em conjunto com vários desintegrantes como o amido, ácido algínico e certos complexos silicatos e com agentes ligantes, tais como a sacarose, gelatina e acácia. Além disso, agentes lubrificantes, como magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são freqüentemente úteis para fins de obtenção de comprimidos. Composições solidas do mesmo tipo também podem ser empregadas em cápsulas de gelatina moles e duras. Os materiais preferidos, portanto, incluem a lactose ou açúcar do leite e polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas ou elixires são desejados para a administração oral do composto ativo, estes podem ser combinados com diferentes agentes adoçantes ou aromatizantes, colorantes ou materiais corantes e, se desejado, agentes emulsionantes ou agentes de suspensão, em conjunto com diluentes, tais como água, etanol, propilenoglicol, glicerina ou combinações destes.

Métodos para o preparo de várias composições farmacêuticas com uma quantidade específica dos compostos ativos são conhecidos, ou serão evidentes para os técnicos hábeis no assunto. Vide, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Ester, Pa., a partir da 15ª Ed (1975).

EXEMPLOS

ABREVIações

	DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] UNDEC-7-eno
	DCM	Diclorometano
10	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-
15	tetrametiluronio hexafluorofosfato	
	HCl	Ácido clorídrico
	HM-N	Isolute [®] HM-N é uma forma modificada de diatomáceas terroso que pode absorver de forma eficaz amostras aquosas
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
20	LDA	Lítio diisopropilamida
	MeOH	Metanol
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
	NaOH	Hidróxido de sódio
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0)
25	Pd ₂ dba ₃	Tris-(dibenzilideneacetona)dipaládio (0)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II)
	Si-SPE	<i>Pre-packed Isolute[®]</i> Cartuchos de sílica para cromatografia "flash"

TF Tetrahidrofurano
Xantphos 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino) xanteno

CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS GERAIS

1 Espectros H RMN foram registrados a temperatura ambiente
5 usando um espectrômetro *Varian Unity Inova* (400MHz) com uma sonda de
ressonância tripla de 5 mm. As mobilidades químicas estão expressas em ppm
em relação a tetrametilsilano. As seguintes siglas foram utilizadas: br = amplo
sinal s=singlete; d=duplete; dd=duplodublete; t=tripleto, q = quarteto e
m=multiplote.

10 Experimentos de cromatografia líquida de alta eficiência –
espectrometria de massa (LCMS) para determinar tempos de retenção (R_T) e a
massa de íons associada foram realizados utilizando um dos seguintes
métodos.

Método A: Experimentos realizados em um espectrômetro de
15 massa *Waters Micromass ZQ quadrupole* acoplado a um sistema *Hewlett
Packard HP1100 LC* com detector de arranjo de diodos. Utilizando uma coluna
Higgins Clipseus C18 de 5 *microns* 100 x 3,0 milímetros e uma velocidade de
fluxo de 1 ml/minuto. O sistema inicial de solvente foi de 95% de água
contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente A) e 5% de acetonitrila contendo
20 0,1% de ácido fórmico (solvente B) para o primeiro minuto seguido por um
gradiente de até 5% solvente A e 95% solvente B durante os próximos 14
minutos. O sistema de solvente final foi mantido constante por mais 5 minutos.

Método B: Experimentos realizados em um espectrômetro de
massa *Waters Platform LC quadrupole* acoplado a um sistema *Hewlett Packard*
25 *HP1100 LC* com detector de arranjo de diodos e um sistema automático de
alimentação de 100 posições utilizando uma coluna *Phenomenex Luna C18 (2)*
30 x 4,6 mm e uma velocidade de fluxo de 2 ml/minuto. O sistema de solventes
foi 95% de solvente A e 5% de solvente B na primeiros 0,50 minutos seguido

por um gradiente de até 5% de solvente A e 95% de solvente B durante os 4 minutos seguintes. O último sistema de solvente foi mantido constante por mais 0,50 minutos.

5 Experimentos de microondas foram realizados utilizando um *Personal Chemistry Emrys Initiato*[®] ou *Optimizer*[®], que usa um ressonador de modo único e sintonizador dinâmico de campo, sendo que ambos dão reprodutibilidade e controle. Podem ser alcançadas temperaturas de 40–250 °C, e podem ser obtidas pressões de até 20 bars.

EXEMPLO 1A

10 ENSAIO DE MEK (ENSAIO DE ATIVIDADE DA MEK)

A MEK1 humana mutada constitutivamente ativada expressa em células de inseto é utilizada como fonte de atividade enzimática em uma concentração final no ensaio da quinase de 62.5 nM.

15 O ensaio é realizado por 30 minutos na presença de 50 µM de ATP utilizando como substrato o GST-ERK1 recombinante produzida em *E. coli*. A fosforilação do substrato é detectada e quantificada utilizando reagentes HTRF fornecidos pela *Cisbio*. Trata-se de um anticorpo anti-GST conjugado com alofocianina (XL665) e um anticorpo anti-ERK fosforilada (Thr202/Tyr204) ERK conjugado com európio-criptato. O anticorpo anti-ERK
20 fosforilada reconhece a ERK1 duplamente fosforilada nas Thr202 e Tyr204. Quando os dois anticorpos se ligam a ERK1 (isto é, quando o substrato é fosforilado), a energia transferida a partir do criptato para a alofocianina ocorre após excitação a 340nm, resultando em uma fluorescência emitida, sendo que esta é proporcional à quantidade de substrato fosforilado produzido.
25 A fluorescência é detectada utilizando um Fluorímetro de multi-poços.

Compostos são previamente diluídos em DMSO para adição ao tampão de ensaio e a concentração final de DMSO no ensaio é de 1%.

O IC₅₀ é definido como a concentração em que um determinado

composto atinge 50% de inibição comparado ao controle. Valores de IC_{50} são calculados utilizando o software XLfit (versão 2.0.5).

EXEMPLO 1B

ENSAIO DE MEK (ENSAIO DE ATIVIDADE DA MEK)

5 A MEK1 humana mutada constitutivamente ativada expressa em células de inseto é utilizada como fonte de atividade enzimática em uma concentração final no ensaio da quinase de 15nM.

O ensaio é realizado por 30 minutos na presença de 50 μ M de ATP utilizando como substrato o GST-ERK1 recombinante produzida em *E.*
10 *coli*. A fosforilação do substrato é detectada e quantificada utilizando reagentes HTRF fornecidos pela *Cisbio*. Trata-se de um anticorpo anti-GST conjugado com alofocianina (XL665) e um anticorpo anti-ERK fosforilada (Thr202/Tyr204) conjugado com európio-criptato. Estes são utilizados em uma
15 concentração final de 4 μ g/ml e 0,84 μ g/ml, respectivamente. O anticorpo anti-ERK fosforilada reconhece a ERK1 duplamente fosforilada nas Thr202 e Tyr204. Quando os dois anticorpos se ligam a ERK1 (isto é, quando o substrato é fosforilado), a energia transferida a partir do criptato para a alofocianina ocorre após excitação a 340nm, resultando em uma fluorescência emitida, sendo que esta é proporcional à quantidade de substrato fosforilado produzido.
20 A fluorescência é detectada utilizando um Fluorímetro de multi-poços.

Compostos são previamente diluídos em DMSO para adição ao tampão de ensaio e a concentração final de DMSO no ensaio é de 1%.

O IC_{50} é definido como a concentração em que um determinado
composto atinge 50% de inibição comparada ao controle. Valores de IC_{50} são
25 calculados utilizando o software XLfit (versão 2.0.5).

Compostos dos Exemplos 5–8 e 10/12 exibiram um valor de IC_{50} menores que 10 μ M no ensaio descrito tanto no Exemplo 1a quanto no Exemplo 1b. A maioria destes compostos apresentou valores de IC_{50} menores

que 5 μM .

EXEMPLO 2

ENSAIO DE BRAF (ENSAIO DE ATIVIDADE DA MEK)

5 bRaf mutada constitutivamente ativada expressa em células de inseto é utilizada como fonte de atividade enzimática.

O ensaio é realizado por 30 minutos na presença de 200 μM de ATP utilizando como substrato o GST-ERK1 recombinante produzida em *E. coli*. A fosforilação do substrato é detectada e quantificada utilizando reagentes HTRF fornecidos pela *Cisbio*. Trata-se de um anticorpo anti-GST conjugado com aloficocianina (XL665) e um anticorpo anti-ERK fosforilada (Ser217/Ser221) conjugado com európio-criptato. Estes são utilizados em uma concentração final de 4 $\mu\text{g/ml}$ e 0,84 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. O anticorpo anti-ERK fosforilada reconhece a ERK1 duplamente fosforilada nas Ser217 e Ser221 ou fosforilada somente na Ser217. Quando ambos os anticorpos se ligam a ERK1 (isto é, quando o substrato é fosforilado), a energia transferida a partir do criptato para a aloficocianina ocorre após excitação a 340nm, resultando em uma fluorescência emitida, sendo que esta é proporcional à quantidade de substrato fosforilado produzido. A fluorescência é detectada utilizando um Fluorímetro de multi-poços.

20 Compostos são previamente diluídos em DMSO para adição ao tampão de ensaio e a concentração final de DMSO no ensaio é de 1%.

O IC_{50} é definido como a concentração em que um determinado composto atinge 50% de inibição comparada ao controle. Valores de IC_{50} são calculados utilizando o software XLfit (versão 2.0.5).

25 Neste ensaio, os compostos dos Exemplos 5–7 e 10 apresentaram um IC_{50} menores que 5 μM .

EXEMPLO 3

ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

Os compostos são testados em um ensaio de proliferação celular

utilizando as seguintes linhagens de células:

HCT116 carcinoma colorretal humano (ATCC)

A375 melanoma maligno humano (ATCC)

5 Ambas as linhagens de células são mantidos em meio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) suplementado com 10% de SBF a 37 °C em uma estufa umidificada sob 5% de CO₂.

As células são semeadas em placas de 96 poços a 2000 células/poço e após 24 horas elas são expostas a diferentes concentrações de compostos em 0,83% de DMSO. As células são cultivadas por mais 72h, e um
10 volume igual de reagente *CellTiter-Glo* (Promega) que é adicionado a cada poço. Isto causa uma lise nas células e gera um sinal luminescente proporcional à quantidade de ATP liberado (e, portanto, proporcional ao número de células no poço) que pode ser detectado utilizando um luminômetro de multi-poços.

15 O EC₅₀ é definido como a concentração ao qual determinado composto atinge 50% de inibição comparada ao controle. Valores de EC₅₀ são calculados utilizando o software XLfit (versão 2.0.5).

Neste ensaio, os compostos dos exemplos 5 e 10 exibiram um EC₅₀ menores que 10 µM em qualquer uma das linhagens de células.

20

EXEMPLO 4

ENSAIO DE ERK FOSFORILADO BASEADO EM CÉLULAS

Os compostos testados em um ensaio de ERK-fosforilado baseado em células utilizando as seguintes linhagens de células:

HCT116 carcinoma coloretal humano (ATCC)

25

A375 melanoma maligno humano (ATCC)

Ambas as linhagens de células são mantidos em meio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) suplementado com 10% de SBF a 37 °C em uma estufa umidificada sob 5% de CO₂.

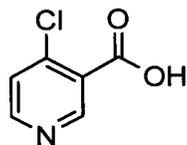
As células são semeadas em placas de 96 poços a 2000 células/poço e após 24 horas elas são expostas a diferentes concentrações de compostos em 0,83% de DMSO. As células são adicionalmente cultivadas por mais 2 ou 24 hs, fixada em formaldeído (concentração final de 2%) e permeabilizadas com metanol. Em seguida é feito um bloqueio com TBST-BSA 3%, as células fixadas são incubadas com anticorpo primário (anti-ERK fosforilado de coelho) *overnight* a 4 °C. As células são incubadas com Iodeto de propídio (corante fluorescente que marca o DNA) e a detecção celular da p-ERK é realizada utilizando um anticorpo secundário anti-coelho conjugado com um corante fluorescente Alexa Fluor 488 (*Molecular Probes*). A fluorescência é analisada usando um citômetro de microplacas de varredura a laser *Acumen Explorer* (Labtech TTP), e o sinal do Alexa Fluor 488 é normalizado ao sinal PI (proporcional ao número de células).

O EC₅₀ é definido como a concentração ao qual determinado composto atinge a metade do sinal entre o valor basal e a resposta máxima. Valores de EC₅₀ são calculados utilizando o software XLfit (versão 2.0.5).

Neste ensaio, os compostos dos exemplos 5 e 10-12 exibiram um EC₅₀ menores que 10 µM em qualquer uma das linhagens de células.

EXEMPLO 5

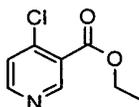
ÁCIDO CLORO-NICOTÍNICO



Seguindo os procedimentos de Guillier *et al* (1995) *J. Org. Chem.* 60(2) :292-6, para uma solução fria (-78 °C) de LDA (21 ml, 1,6 M em hexanos, 33,3 mmol) em THF anidro (70 ml) foi adicionado 4-cloropiridina (5,0 g, 33,3 mmol) sob uma atmosfera argônio. Após 1 hora a -78 ° C, a solução foi rapidamente vertida sobre uma camada de CO₂ sólido contido dentro de um

erlenmeyer de 250 ml. Depois permitir a que reação aumentasse de temperatura até à temperatura ambiente, a solução foi submetida a têmpere com água (30 ml). Os solventes orgânicos voláteis foram removidos sob vácuo e a suspensão aquosa restante foi extraída com éter etílico (3 x 100 ml). A fase
 5 aquosa foi arrefecida a 0 °C e ajustada para o pH 4 com a adição de ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante foi revenido por 30 minutos, em seguida, recolhido por filtração. O sólido foi lavado com éter etílico frio (10 ml) para fornecer o título do composto como um sólido branco (3,2 g, 61%).

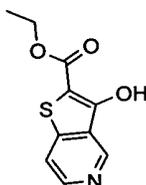
ETIL 4-CLORO NICOTINATO



10

A suspensão de ácido 4-cloro nicotínico (3,0 g, 19,0 mmol) em cloreto de tionilo (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 90 minutos. Após o arrefecimento até a temperatura ambiente, a solução foi concentrada até secar e, em seguida, seca azeotropicamente com tolueno (2 x 50 ml) para fornecer um
 15 sólido. O sólido resultante foi adicionado em porções, com uma solução de etanol resfriada (0 ° C) (25 ml) e DIPEA (15 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, então concentrada a vácuo antes da água (75 ml) ser adicionada. A solução foi extraída com acetato de etila (2 x 75 ml) e então as fases orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio, em seguida, concentrada
 20 para fornecer o título do composto como um óleo marrom (3,3 g, 94%). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.4 Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

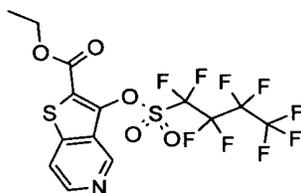
ETIL ÉSTER 3-HIDROXI-TIENO [3,2-C] PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO



Para formar uma solução resfriada (5 °C) de 4-cloro-etil nicotinato (1,55 g, 8,4 mmol) e ácido mercapto- acético etil éster (2,6 ml, 23,4 mmol) em DMF anidro (30 ml), sob uma atmosfera argônio, foi acrescentado hidreto de sódio (21,7 mmol, 60% disperso em óleo, 868 mg) em porções sob 5 20 minutos. A agitação foi mantida a 5 °C por 10 minutos, seguida por 1,5 horas em temperatura ambiente. A reação foi então submetida à têm pere através da adição de água (5 ml), e acidificada pela adição de ácido acético (1 ml) e, posteriormente, concentrada para formar um resíduo. O resíduo foi separado entre acetato etílico (150 ml) e água (100 ml). As camadas foram 10 separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (100 ml). A fase orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada a para formam um sólido. O sólido foi triturado com éter etílico: pentano (1:1, 15 ml) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (1,5 g, 81%). LCMS (método B): $R_T = 2,21$ min, $M+H^+ = 224$.

15 ETIL ÉSTER 3-(NONAFLUOROBUTANO-1-SULFONILOXI)-TIENO [3,2-C] PIRIDINA-2-

ÁCIDO CARBOXÍLICO



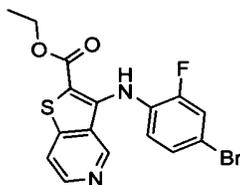
Uma solução misturada de ácido éster etílico 3-hidroxi-tieno- [3,2-c] piridina-2-carboxílico (1,3 g, 5,82 mmol) e DMAP (35 mg, 0,29 mmol) 20 em DCM (10 ml) a 0 °C foi adicionado DIPEA (2,5 ml, 14,0 mmol) e fluorato de nonafluorobutilsulfonil (1,36 ml, 7,56 mmol). Após 10 minutos, a mistura da reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada adicionalmente por mais de 20 horas. A mistura da reação foi diluída com DCM (50 ml) e lavada com água (30 ml). A fase orgânica foi isolada, seca em sulfato de sódio, filtrada 25 e evaporada a formar um óleo acastanhado. O óleo foi purificado por

cromatografia “flash” (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 100:0 a 70:30) para fornecer o título do composto como um óleo incolor que se cristaliza em repouso (420 mg, 14%). LCMS (método B): $R_T = 4,46$ min, $M+H^+ = 508$.

ETIL ÉSTER 3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-

5

ÁCIDO CARBOXÍLICO

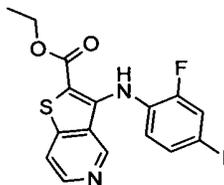


Uma solução desgaseificada de éster etílico 3-(nonafluorobutana-1-sulfoniloxi)-tieno [3,2-c] piridina-2-carboxílico (422 mg, 0,83 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (206 mg, 1,08 mmol), Pd_2dba_3 (38 mg, 0,04 mmol), Xantphos (48 mg, 0,08 mmol) e DBU (316 μ l, 2,08 mmol) em tolueno (1 ml) foi submetido a irradiação de microondas a 150 ° C por 10 minutos. A mistura da reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, em seguida, diluída com acetato de etila (30 ml). A solução resultante foi lavada com água (20 ml), seca em sulfato de sódio e concentrada a vácuo para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia “flash” (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 90:10 às 70:30) para fornecer o título do composto como um sólido branco (210 mg, 64%). LCMS (método B): $R_T = 3.78$ min, $M+H^+ = 395/397$.

20

ETIL ÉSTER 3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINA)-TIENO [2,3-C] PIRIDINA-2-

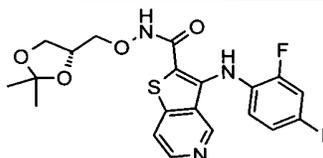
ÁCIDO CARBOXÍLICO



Uma mistura de ácido éster etílico 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-carboxílico (209 mg, 0,53 mmol), iodeto de

cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol), iodeto de sódio (159 mg, 1,06 mmol) e trans-*N,N'*-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (8,5 µl, 0,053 mmol) em 1,4-dioxano (1,0 ml) foram aquecidos a 105 °C por 24 horas sob uma atmosfera argônio. Iodeto de cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol) e trans-*N,N'*-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (8,5 µl, 0,053 mmol) foram adicionados e o aquecimento foi mantido por mais 24hs. Uma vez que a reação foi resfriada a temperatura ambiente, a mistura foi fracionada entre acetato de etila (30 ml) e 10% v/v 0,880 amônia/água (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (30 ml). A camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada, em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" em Si-SPE (eluição com pentano:éter dietílico, gradiente de 90:10 a 70:30) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (174 mg, 74%). LCMS (método B): $R_T = 3.97$ min, $M+H^+ = 443$.

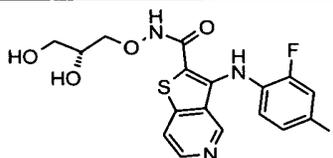
15 **3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO ((R)-2,2-DIMETIL-[1,3] DIOXOLANO-4-ILMETOXI)-AMIDA**



Uma mistura de ácido etil éster 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno [2,3-c] piridina-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), solução aquosa de NaOH a 1N (0,12 ml, 0,12 mmol) e etanol (2 ml) foi aquecida a 65 °C por 45 minutos. A mistura da reação foi concentrada, em seguida, seca azeotropicamente com tolueno (2 x 2 ml) para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi dissolvido em THF anidro (2 ml) e foram adicionados O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetil) hidroxilamina (27 mg, 0,23 mmol), EDCI (27 mg, 0,14 mmol), HOBt (21 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (59 µl, 0,34 mmol). Depois de agitado durante 19 horas o solvente foi evaporado e o resíduo separado entre acetato de etila (30 ml) e água (20 ml). A camada orgânica foi

seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada a formar uma óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia “flash” (Si-SPE, pentano:acetato de etila, gradiente de 80:20 a 50:50) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (18 mg, 30%). LCMS (método B): $R_T = 3.09$ min, $M+H^+ = 544$.

5 **3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO ((R)-2,3-DIhidroxi-PROPOXI)-AMIDA**



Ácido 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridina-2-carboxílico ((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetoxi)-amida (18 mg, 0,03 mmol)

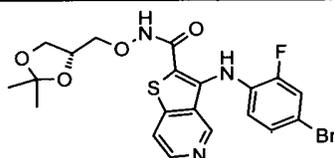
10 foi dissolvido em metanol (1 ml) e adicionado ácido clorídrico concentrado (1 gota). A mistura foi agitada por 2 horas e em seguida evaporada até secar para formar um resíduo. O resíduo foi separado entre uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 ml), água (20 ml) e DCM (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada para formar sólido amarelo. O sólido foi

15 purificado por cromatografia “flash” (Si-SPE, DCM:MeOH, gradiente de 98:2 a 92:8) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (8 mg, 50%). LCMS (método A): $R_T = 6.32$ min, $M+H^+ = 504$. $^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOH, 400MHz) 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.5$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.89–3.94 (m, 1H), 3.76–

20 3.85 (m, 2H), 3.45–3.54 (m, 2H).

EXEMPLO 6

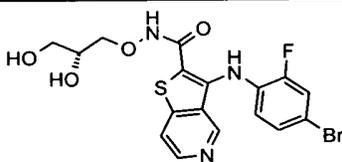
3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO ((R)-2,2-DIMETIL-[1,3] DIOXOLANO-4-ILMETOXI)-AMIDA



Uma mistura de ácido etil éster 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridina-2-carboxílico (36 mg, 0,09 mmol), solução aquosa de NaOH 1N (0,10 ml, 0,10 mmol) e metanol (2 ml) foi aquecida a 65 °C por 45 minutos. A mistura da reação foi concentrada a vácuo e então seca azeotropicamente com tolueno (2 x 2 ml) para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi dissolvido em THF anidro (2 ml) e foram adicionados O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetil) hidroxilamina (22 mg, 0,18 mmol), EDCI (22 mg, 0,12 mmol), HOBt (17 mg, 0,13 mmol) e DIPEA (48 µl, 0,28 mmol). Depois de deixado sob agitação *overnight* o solvente foi evaporado e o resíduo separado entre acetato de etila (30 ml) e água (20 ml), seguido por salina (10 ml) antes da camada orgânica ser isolada, e em seguida, seca sob sulfato de sódio e concentrada em vácuo para formar um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia "flash" (Si-SPE, pentano:acetato de etila, gradiente de 90:10 a 50:50) para fornecer o título do composto como um óleo amarelo (18 mg, 41%). LCMS (método B): $R_T = 3.03$ min, $M+H^+ = 496/498$.

3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO

CARBOXÍLICO ((R)-2,3-DIHIROXI-PROPOXI)-AMIDA

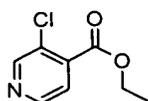


Uma solução de 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamina)-tieno[3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-amida (18mg, 0,036 mmol) em metanol (1 ml) foi carregado em um cartucho de cromatografia Isolute[®] SCX-2 (5g). O cartucho foi, em seguida, lavado com metanol (15 ml) antes o produto desejado foi eluído utilizando amônia 2M em MeOH e o eluente coletado e em seguida concentrado para formar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (Si-SPE, DCM:MeOH, gradiente de 100:0 a 94:6) para fornecer o título do composto como um sólido

branco (9 mg, 53%): LCMS (método A): $R_T = 5.59$ min, $M+H^+ = 456/458$. 1H NMR (d_4 -MeOH, 400MHz) 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 10.6$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.5$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.01–4.10 (m, 1H), 3.89–4.00 (m, 2H), 3.57–3.67 (m, 2H).

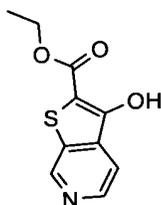
EXEMPLO 7

ÁCIDO ETIL ÉSTER 3-CLORO-ISONICOTINICO



Uma suspensão de ácido 3-cloro-isonicotínico (1,0 g, 6,35 mmol) de cloreto de tionilo (10 ml) foi aquecido sob refluxo durante 2,5 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a solução foi concentrada até secar azeotropicamente com tolueno (10 ml) a fim de formar um óleo. O óleo resultante foi adicionado em gotas durante 10 minutos a uma solução de etanol resfriado (0 °C) (15 ml) e DIPEA (5 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas e em seguida concentrada em vácuo antes da água (20 ml) ser adicionada. A solução foi extraída com acetato de etila (30 ml) e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio, em seguida, concentrada para fornecer o título do composto como óleo alaranjado (1,1 g, 94%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.9$ Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

ÁCIDO ETIL ÉSTER 3-HIDROXI-TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

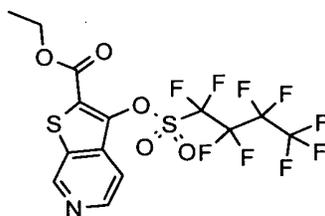


Para uma solução agitada de ácido etil éster 3-cloro-isonicotínico resfriada (5 °C) (1,11 g, 6,0 mmol) e ácido etil ester mercapto-acético (1,8 ml,

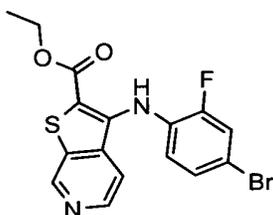
16,7 mmol) em DMF anidro (20 ml), sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado hidreto de sódio (15,6 mmol, 60% de dispersão em óleo, 622 mg) em porções por 20 minutos. A agitação foi mantida a 5 °C por 20 minutos, seguida por 18 horas em temperatura ambiente. A reação foi então submetida a 5 a têmpere através da adição de água (5 ml), acidificada pela adição de ácido acético (1 ml) e, posteriormente, concentrada para fornecer um resíduo. O resíduo foi separado entre etila (150 ml) e água (50 ml). A fase orgânica foi isolada, seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada para formar um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia *flash* (Si-SPE, pentano:acetato de etila, gradiente de 80:20 a 30:70) para fornecer o título do composto como 10 sólido amarelo (1,33 g, 99%). LCMS (método B): $R_T = 2.57$ min, $M+H^+ = 224$.

ETIL ÉSTER 3-(NONAFLUOROBUTANO-1-SULFONILOXI)-TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-

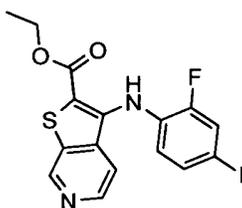
ÁCIDO CARBOXÍLICO



15 Para uma solução misturada de éster etílico 3-hidroxi-tieno[2,3-c]piridina-2-ácido carboxílico (950 mg, 4,26 mmol) e DMAP (26 mg, 0,21 mmol) em DCM (12 ml) a 0 °C foi acrescentado DIPEA (1,8 ml, 10,2 mmol) e fluorato de nonafluorobutilsulfonil (0,99 ml, 5,53 mmol). Após 10 minutos, a mistura da reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por mais 20 20 horas. A mistura da reação foi diluída com DCM (30 ml) e lavada com água (20 ml). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada para formar um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia *flash* (Si-SPE, pentano:éter dietílico, gradiente de 90:10 a 65:35) para fornecer o título do composto como um óleo incolor que se cristaliza em repouso (678 mg, 31%): 25 LCMS (método B). $R_T = 4.49$ min, $M+H^+ = 508$.

ETIL ÉSTER 3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO

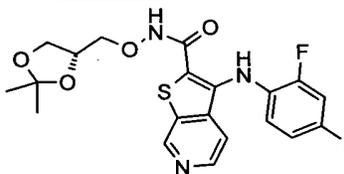
Uma solução degaseificada de éster etílico 3-
 5 (nonafluorobutana-1-sulfoniloxi)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (678
 mg, 1,33 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (329 mg, 1,73 mmol), Pd₂dba₃ (61
 mg, 0,07 mmol), Xantphos (78 mg, 0,14 mmol) e DBU (509 µl, 3,35 mmol) em
 tolueno (3 ml) foi submetido a irradiação de microondas a 150 ° C por 10
 minutos. A mistura da reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, em
 10 seguida, diluída com acetato de etila (70 ml). A solução resultante foi lavada
 com água (20 ml), seca em sulfato de sódio e concentrada a vácuo para formar
 um óleo alaranjado. O óleo foi purificado por cromatografia "flash" (Si-SPE,
 pentano: éter dietílico, gradiente 90:10 às 50:50) para fornecer o título do
 composto como um sólido branco (353 mg, 67%). LCMS (método B): R_T = 4,08
 15 min, M+H⁺ = 395/397.

ETIL ÉSTER 3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-ÁCIDOCARBOXÍLICO

Uma mistura de éster etílico 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-
 20 tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (288 mg, 0,73 mmol), iodeto de cobre
 (I) (7 mg, 0,036 mmol), iodeto de sódio (219 mg, 1,46 mmol) e trans-N,N'-
 dimetil ciclohexano-1,2-diamina (10,4 mg, 0,073 mmol) em 1,4-dioxano (1,0

ml) foram aquecidos a 105 °C por 24 horas sob uma atmosfera argônio. Iodeto de cobre (I) (7 mg, 0,036 mmol) e *trans*-*N,N'*-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (10,4 mg, 0,073 mmol) foram adicionados e o aquecimento foi mantido por mais 24hs. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, a mistura foi fracionada entre DCM (30 ml), concentrada em solução de amônia aquosa (2 ml) e água (13 ml). A camada orgânica foi isolada, seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada, em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (Si-SPE, DCM) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (275 mg, 85%). LCMS (método B): $R_T = 4.23$ min, $M+H^+ = 443$.

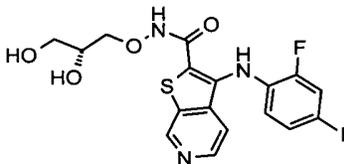
10 **3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO ((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLANO-4-ILMETOXI)-AMIDA**



Uma mistura de etil éster 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno [2,3-c] piridina-2-ácido carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), solução aquosa de NaOH a 1N (0,12 ml, 0,12 mmol) e etanol (2 ml) foi aquecida a 65 °C por 45 minutos. A mistura da reação foi concentrada, em seguida, seca azeotropicamente com tolueno (2 x 2 ml) para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi dissolvido em THF anidro (4 ml) e foram adicionados O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetil) hidroxilamina (27 mg, 0,23 mmol), EDCI (27 mg, 0,14 mmol), HOBt (21 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (59 µl, 0,34 mmol). Depois de agitado durante 19 horas o solvente foi evaporado e o resíduo separado entre acetato de etila (30 ml) e água (20 ml). A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada a formar uma óleo castanho. O óleo foi purificado por cromatografia "*flash*" (Si-SPE, pentano:acetato de etila, gradiente de 80:20 a 0:100) para fornecer o título do composto como um sólido alaranjado (40 mg, 66%). LCMS (método B): $R_T = 3.09$ min, $M+H^+ = 544$.

3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO

CARBOXÍLICO ((R)-2,3-DIHIIDROXI-PROPOXI)-AMIDA

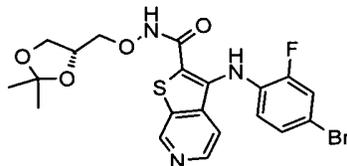


Ácido 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridina-2-
 5 carboxílico ((R) -2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetoxi)-amida (40 mg, 0,07
 mmol) foi dissolvido em metanol (1 ml) e adicionado ácido clorídrico
 concentrado (1 gota). A mistura foi agitada por 2 horas e em seguida
 evaporada até secar para formar um resíduo. O resíduo foi separado entre uma
 10 solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 ml), água (20 ml) e DCM (20 ml). A
 camada orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio, filtrada e evaporada
 para formar sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia "flash" (Si-
 SPE, DCM:MeOH, gradiente de 99:1 a 92:8) para fornecer o título do composto
 como um sólido amarelo (21 mg, 57%). LCMS (método A): R_T = 7.12 min,
 M+H⁺ = 504. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz,
 1H), 7.52 (dd, J = 10.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.7 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.32
 15 (ddd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.00-
 4.13 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H).

EXEMPLO 8

3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO

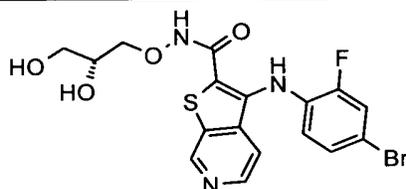
20 **CARBOXÍLICO ((R)-2,2-DIMETIL-[1,3] DIOXOLANO-4-ILMETOXI)-AMIDA**



Uma mistura de etil éster 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-
 tieno[3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico (63 mg, 0,16 mmol), solução aquosa de
 NaOH 1N (0,17 ml, 0,17 mmol) e metanol (2 ml) foi aquecida a 65 °C por 45

minutos. A mistura da reação foi concentrada a vácuo e então seca azeotropicamente com tolueno (2 x 2 ml) para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi dissolvido em THF anidro (2 ml) e foram adicionados O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-ilmetil) hidroxilamina (38 mg, 0,32 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBt (30 mg, 0,22 mmol) e DIPEA (83 µl, 0,48 mmol). Depois de deixado sob *agitação por 66 horas* o solvente foi evaporado e o resíduo separado entre acetato de etila (50 ml) e água (20 ml), antes da camada orgânica ser isolada, e em seguida, seca sob sulfato de sódio e concentrada em vácuo para formar um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia "flash" (Si-SPE, pentano:acetato de etila, gradiente de 60:40 a 0:100) para fornecer o título do composto como uma espuma amarela (61 mg, 77%). LCMS (método B): $R_T = 3.02$ min, $M+H^+ = 496/498$.

3-(4-BROMO-2-FLUORO-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO ((R)-2,3-DIHIÓXO-PROPOXI)-AMIDA



15

Uma solução de 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamina)-tieno[3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-amida (61 mg, 0,12 mmol) e 1 gota de HCl concentrado em metanol (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo e os resíduos resultantes separados entre diclorometano (20 ml), água (10 ml) e solução saturada de NaHCO_3 (3 ml). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e concentrada em vácuo para formar um óleo amarelo. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia *flash* (Si-SPE, DCM:MeOH, gradiente de 99:1 a 92:8) seguido por trituração em metanol/acetonitrila para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (15 mg, 26 %): LCMS

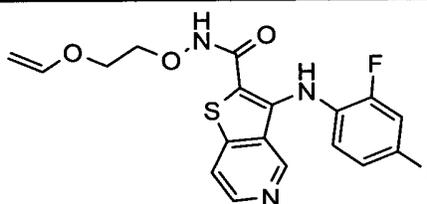
25

(método A): $R_T = 6.01$ min, $M+H^+ = 456/458$. 1H NMR (d_4 -MeOH, 400MHz) 9.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 2H), 7.17 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 4.00–4.05 (m, 1H), 3.84–3.96 (m, 2H), 3.53–3.64 (m, 2H).

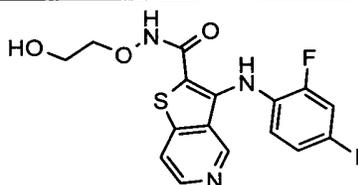
5

EXEMPLO 9

3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO
CARBOXÍLICO (2-VINILOXI-ETOXI)-AMIDA



Uma mistura de éster etílico 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-
 10 tieno[3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico (124 mg, 0,28 mmol), solução
 aquosa de NaOH 1N (0,30 ml, 0,30 mmol) e etanol (4 ml) foi aquecida a 65
 °C por 45 minutos. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, em
 seguida, o resíduo resultante foi seca azeotropicamente com tolueno (2 x 2
 ml) para formar um resíduo sólido. O resíduo sólido foi dissolvido em THF
 15 anidro (4 ml) e foram adicionados O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-
 ilmetil) hidroxilamina (58 mg, 0,56 mmol), EDCI (67 mg, 0,35 mmol), HOBt
 (53 mg, 0,39 mmol) e DIPEA (147 μ l, 0,48 mmol). Depois de deixado sob
 agitação por 18 horas a temperatura ambiente o solvente foi evaporado e o
 resíduo resultante foi diluído em água (20 ml), e em seguida, extraído com
 20 acetato de etila (30 ml), seguido por diclorometano (30 ml). As camadas
 orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio, filtrada e
 evaporada para formar um óleo amarelo. O óleo resultante foi purificado por
 cromatografia "flash" (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente de 100:0 a
 98:2) para fornecer o título do composto como um óleo espuma amarela. (91
 25 mg, 65%). LCMS (método B): $R_T = 3.05$ min, $M+H^+ = 500$.

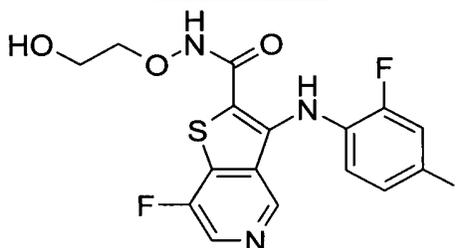
EXEMPLO 10**3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO (2- HIDROXIETOXI)-AMIDA**

5 3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridina-2-carboxílico(2-viniloxi-etoxi)-amida (91 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em etanol (2 ml) e foi adicionado ácido clorídrico 1M (0,5 ml). A mistura foi agitada por 2 horas e em seguida evaporado até secar para formar um resíduo. O resíduo resultante foi separado entre uma solução aquosa saturada NaHCO₃ (3 ml), água (20 ml) e DCM (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca ao longo do sulfato de sódio, filtrada e evaporada para formar um sólido amarelo. O sólido amarelo resultante foi purificado por cromatografia *flash* (Si-SPE, DCM:MeOH, gradiente de 100:0 a 98:2), seguida por HPLC de fase reversa (*Phenomenex Luna 5* fenil/hexílico, TFA 0,1% em água, em um gradiente de metanol de 95:5 a 40:60) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (34 mg, 40%). LCMS (método A): R_T = 6.00 min, M+H⁺ =474. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.7 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.35–7.40 (m, 1H), 6.7 (dd, J = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = Hz, 2H), 3.74 (t, J = Hz, 2H).

10

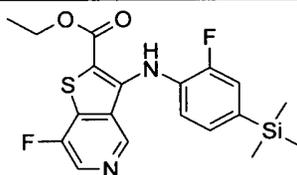
15

20

EXEMPLO 11

ETIL ÉSTER 3-AMINO-7-FLUORO-TIENO [3,2-C] PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO

Para uma mistura de 4-cloro-5-fluoro-nicotinonitrila (1,0 g, 6,4 mmol) e carbonato de potássio (4,4 g, 32 mmol) em DMF (15 mL) a 0 °C foi adicionado tioglicolato etílico (0,73 mL, 6,7 mmol) gota a gota. A mistura da reação foi agitada a 0 °C por 10 min, a temperatura ambiente por 20 minutos e, em seguida, a 40 °C por 30 min. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e separada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água seguida de salina, seca sob sulfato de sódio e concentrada em vácuo para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (1,5 g, quant.). LCMS (método B): $R_T = 3.41$ min, $M+H^+ = 241$.

ETIL ÉSTER 7-FLUORO-3-(2-FLUORO-4-TRIMETILSILANIL-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO

Uma mistura de éster etílico 3-amino-7-fluoro-tieno [3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico (360 mg, 1,5 mmol), ácido metanossulfônico trifluoro-2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenil éster (411 mg, 1,3 mmol), Pd_2dba_3 (69 mg, 0,075 mmol), Xantphos (86 mg, 0,15 mmol) e Cs_2CO_3 (685 mg, 2,1 mmol) em tolueno (6 ml) foi submetido a irradiação de microondas a 160 °C por 20 minutos. A mistura foi filtrada através de um bloco de Celite[®]. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para formar um resíduo que foi submetido a cromatografia *flash* (Si-SPE, pentano:éter dietílico, gradiente de 100:0 a 90:10) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (338 mg, 55 %).

LCMS (método B): $R_T = 5,20$ min, $M+H^+ = 407$.

ETIL ÉSTER 7-FLUORO-3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO [3,2-C]

PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO



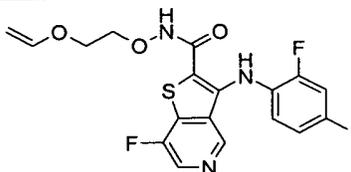
5 Para uma solução resfriado (0 °C) de éster etílico 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridina-2-ácido carboxílico (330 mg, 0,81 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1M em DCM, 1,6 mL, 1,6 mmol) por gotejamento. Após a completa adição da mistura, a solução foi agitada a 0 °C durante 1 hora, em seguida, foi submetida a

10 têmpere pela adição de solução saturada de tiosulfato de sódio (10 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 10 min e separa entre acetato etílico e água. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio seguido por salina, seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o título do composto como um sólido

15 amarelo (358 mg, 54%). LCMS (método B): $R_T = 4,72$ min, $M+H^+ = 461$.

7-FLUORO-3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-

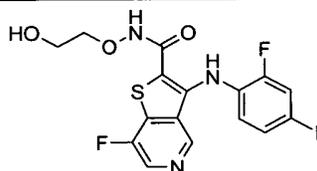
ÁCIDO CARBOXÍLICO(2-VINILOXI-ETOXI)-AMIDA



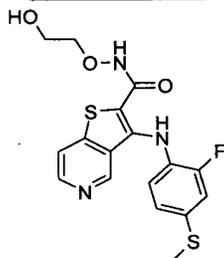
20 Para uma solução éster etílico 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-carboxílico (175 mg, 0,38 mmol) em IMS (4 mL) foi adicionado uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 M (0,5 mL, 0,5 mmol). A mistura foi aquecida a 65 °C por 1 hora antes de ser resfriada a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi seca azeotropicamente com tolueno (3 x 10 mL) e, em seguida, suspenso em THF

(5 mL). Foram então adicionados seqüencialmente; O-(2-etil-viniloxi)-hidroxilamina (78 mg, 0,76 mmol), *N-N*-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,52 mmol), EDCI (146 mg, 0,76 mmol) e HOBt (103 mg, 0,76 mmol), e a mistura da reação foi agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. A mistura da
 5 reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi separado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salina, seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para formar um resíduo, que foi purificado em coluna cromatográfica (Si-SPE, gradiente de metanol 0-2% em DCM) para fornecer o
 10 título do composto como um sólido amarelo pálido (106 mg, 54%). LCMS (método B): $R_T = 3,92$ min, $M+H^+ = 518$.

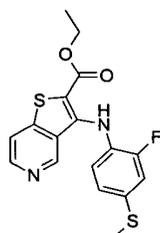
7-FLUORO-3-(2-FLUORO-4-iodo-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO(2-HIDROXI-ETOXI)-AMIDA



15 Uma solução de 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (2-viniloxi-etoxi)-amida (100 mg, 0,19 mmol) em uma mistura de metanol e DCM foi carregada em um cartucho SCX-2 5g, eluído com metanol seguido por uma solução de amoníaco em metanol 2M. As frações adequadas foram combinadas e concentradas sob
 20 pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado em coluna cromatográfica (Si-SPE, gradiente de éter dimetílico tert-butil 0-40% em DCM e então metanol 10% em DCM) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (50 mg, 53%). LCMS (método A): $R_T = 9.60$ min, $M+H^+ = 492$. 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 3.58 (2H, t, $J = 4.89$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 4.91$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 8.76$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.41, 2.15$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J =$
 25 5.61 Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 8.25, 5.61$ Hz), 8.53-8.59 (1H, m).

EXEMPLO 12

ETIL ÉSTER 3-(2-FLUORO-4-METILSULFANIL-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO



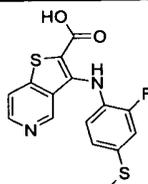
5

Uma solução desgaseificada de éster etílico 3-(nonafluorobutana-1-sulfoniloxi)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (0,74 g, 1,5 mmol), 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (0,12 g, 0,76 mmol), Pd2dba3 (0,035 g, 0,038 mmol), Xantphos (0,044 g, 0,076 mmol) e K₃PO₄ (0,32 g, 1,5 mmol) em tolueno (10 ml) foi aquecida a temperatura de refluxo durante 18 horas.. A mistura da reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, em seguida, filtrada através de um bloco de lavagem *Hyflo* com acetato de etila. O filtrado foi concentrado em vácuo e os resíduos resultantes foram submetidos a cromatografia *flash* (Si-SPE, gradiente de acetato de etila 0-10% em diclorometano) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (0,16 g, 57%). LCMS (método B): R_T = 3,84 min, M+H⁺ 363.

10

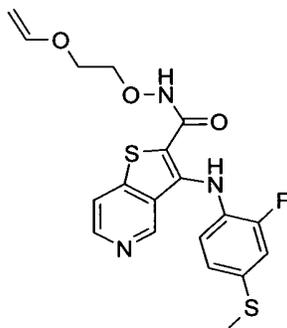
15

3-(2-FLUORO-4-METILSULFANIL-FENILAMINO)-TIENO[3,2-C]PIRIDINA-2-ÁCIDO

CARBOXÍLICO

Uma suspensão de éster etílico 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (0,19 g, 0,52 mmol) em IMS (10 ml) foi tratada com hidróxido de sódio (solução aquosa de 1M, 0,63 ml) e a mistura da reação foi aquecida a 60 °C durante 3 horas. A mistura resultante foi arrefecida e, em seguida, concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi tratado com água e a mistura teve o pH ajustado para 5 com ácido acético. A suspensão resultante foi filtrada, o resíduo coletado e seco em vácuo para fornecer o título do composto como um sólido verde (0,107 g, 56%), que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

10 **3-(2-FLUORO-4-METHYLSULFANYL-FENILAMINO)-TIENO [3,2-C] PIRIDINA-2-ÁCIDO CARBOXÍLICO (2-VINILOXI-ETOXI)-AMIDA**

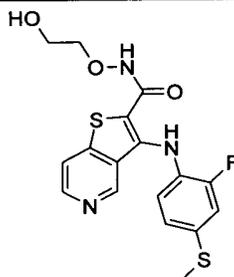


Uma suspensão de 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (0,107 g, 0,32 mmol) em diclorometano seco (5 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio foi arrefecido a 0 °C e tratado com DMF (1 gota) e oxalil cloreto (0,081 ml, 0,96 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 1 hora, em seguida, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi re-suspenso em diclorometano seco (1 ml) e tratados com uma solução de O-(2-etil-viniloxi)-hidroxilamina (0,066 g, 0,64 mmol) e DIPEA (0,167 ml, 0,96 mmol) gotejada no diclorometano seco (4 ml) antes de ser agitada durante 18 horas. A mistura da reação foi lavada (água, salina), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia *flash* (Si-SPE, gradiente de acetato de etila 0-30%)

em diclorometano) para fornecer o título do composto como um sólido amarelo (0,024 g, 18%). LCMS (método B): $R_T = 3,17$ min, $M+H^+$ 420.

3-(2-FLUORO-4-METILSULFANIL-FENILAMINO)-TIENO [3,2-C] PIRIDINA-2-ÁCIDO

CARBOXÍLICO (2-HIDROXI-ETOXI)-AMIDA



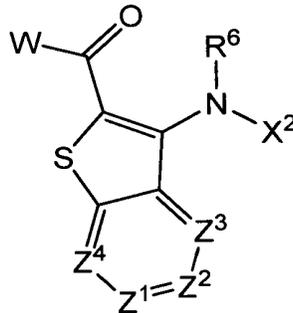
5

3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridina-2-ácido carboxílico (2-viniloxi-etoxi)-amida (20 mg, 0,048 mmol) foi dissolvido em metanol (1 ml) e tratado com ácido clorídrico concentrado (0,01 ml, 0,12 mmol) antes de ser agitado em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi concentrada sob vácuo e resíduo resultante submetido a HPLC de fase reversa (0,1% HCO_2H na água em um gradiente de acetonitrila). As frações apropriadas foram combinadas e liofilizadas para fornecer o título do composto (9 mg, 47%). LCMS (método A): $R_T = 6.36$ min, $M+H^+$ 394; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3.58 (2 H, t, $J = 4.89$ Hz), 3.84 (2 H, t, $J = 4.91$ Hz), 6.89 (1 H, t, $J = 8.76$ Hz), 6.98 (1 H, dd, $J = 8.41, 2.15$ Hz), 7.21–7.26 (1 H, m), 8.02 (1 H, d, $J = 5.61$ Hz), 8.45 (1 H, dd, $J = 8.25, 5.61$ Hz), 8.53–8.59 (1 H, m).

15

REIVINDICAÇÕES

1 COMPOSTO, seleccionado a partir da fórmula I:



e solvatos e sais deste, no qual:

5 Z^1 é CR^1 ou N;

Z^2 é CR^2 ou N;

Z^3 é CR^3 ou N;

Z^4 é CR^4 ou N;

no qual um ou dois de Z^1 , Z^2 , Z^3 , e Z^4 são N;

10 R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são seleccionados independentemente a partir de

H, halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y)OR^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y)OR^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_n NR^{13}C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}SO_2R^{11}$,

15 $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y)NR^{11}R^{12}$,

$-(CR^{14}R^{15})_n OS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n OP(=Y)(OR^{11})(OR^{12})$,

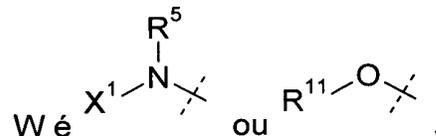
$-(CR^{14}R^{15})_n OP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2(OR^{11})$,

$-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y)NR^{11}R^{12}$,

20 C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_8 alquenil, C_2 - C_8 alquinil, carbociclil, heterociclil, aril e

heteroaril;



R^5 e R^6 são selecionados independentemente a partir de H ou C_1-C_{12} alquil;

X^1 é selecionado a partir de R^{11} , $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$ e $-S(O)_2R^{11}$; em que X^1 é R^{11} ou $-OR^{11}$, R^{11} ou $-OR^{11}$ do X^1 e $-R^5$ são
 5 opcionalmente unidos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados de modo a formar um anel saturado ou insaturado com 4-7 membros contendo 0-2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S e N, onde o dito anel é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de:
 10 halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$
 $NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$,
 15 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$
 $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ e R^{21} ;

X^2 é selecionado a partir de carbociclil, heterociclil, aril e
 20 heteroaril;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente H, C_1-C_{12} alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, carbociclil, heterociclil, aril ou heteroaril;

ou R^{11} e R^{12} juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel com 3-8 membros, saturado, insaturado ou aromático
 25 contendo 0-2 heteroátomos selecionados a partir de O, S e N, onde o dito anel é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, C_1-C_6 alquil, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-S(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$,

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$,
 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$,
 5 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$,
 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, e $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$;

10 R^{14} e R^{15} são selecionados independentemente a partir de H, C_1-C_{12} alquil, aril, carbociclil, heterociclil e heteroaril;

m e n são selecionados independentemente a partir de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

Y é independente O, NR^{11} ou S;

15 onde cada alquilo, alquênil, alquinil, carbociclil, heterociclil, aril e heteroaril mencionado do R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} é opcionalmente substituído de maneira independente com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo,

20 $-\text{Si}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$,
 25 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 e R^{21} ;

cada R^{16} , R^{17} e R^{18} é independentemente H, C_1-C_{12} alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, carbociclil, heterociclil, aril, ou heteroaril, onde os alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, heterociclil, aril, ou heteroaril mencionados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de

5 halo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, C_1-C_6 alquil, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-S(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHSO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})SO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-SO_2NH_2$,

10 $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, e $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)O(C_1-C_6 \text{ alquil})$;

ou R^{16} e R^{17} , juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 3/8 membros saturado, insaturado ou aromático contendo 0-2 heteroátomos selecionados a partir de O, S e N, onde o anel mencionado é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de:

20 halo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, C_1-C_6 alquil, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-S(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHSO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})SO_2(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-SO_2NH_2$,

25 $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)N(C_1-C_6 \text{ alquil})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquil})$,

$-\text{NHC(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, e $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{C(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$;

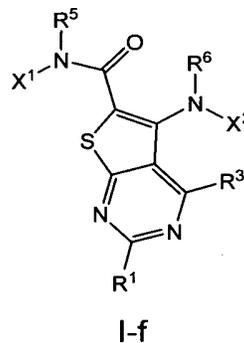
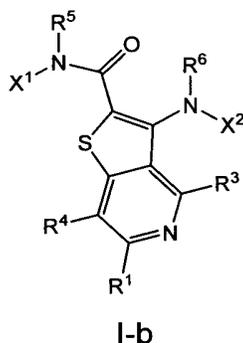
R^{19} e R^{20} são selecionados independentemente a partir de H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquil, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aril}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclil}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclil}$, e $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaril}$;

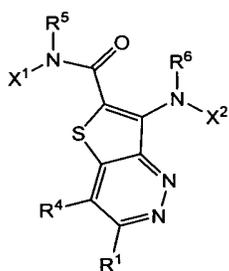
R^{21} é $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquinil, carbociclil, heterociclil, aril, ou heteroaril, onde cada membro de R^{21} é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir de halo, oxo, CN, $-\text{OCF}_3$, CF_3 , $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{C(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{C(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{OC(O)NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{OC(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{OC(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{C(O)NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{C(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-\text{NHC(O)N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})_2$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, e $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{C(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$;

cada Y' é independentemente O, NR^{22} , ou S; e

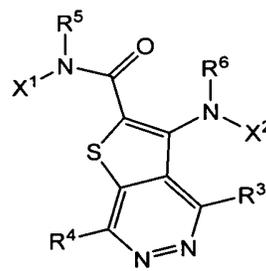
R^{22} é H ou $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquil.

2 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1 selecionado a partir das Fórmulas I-b, I-f, I-g e I-h:



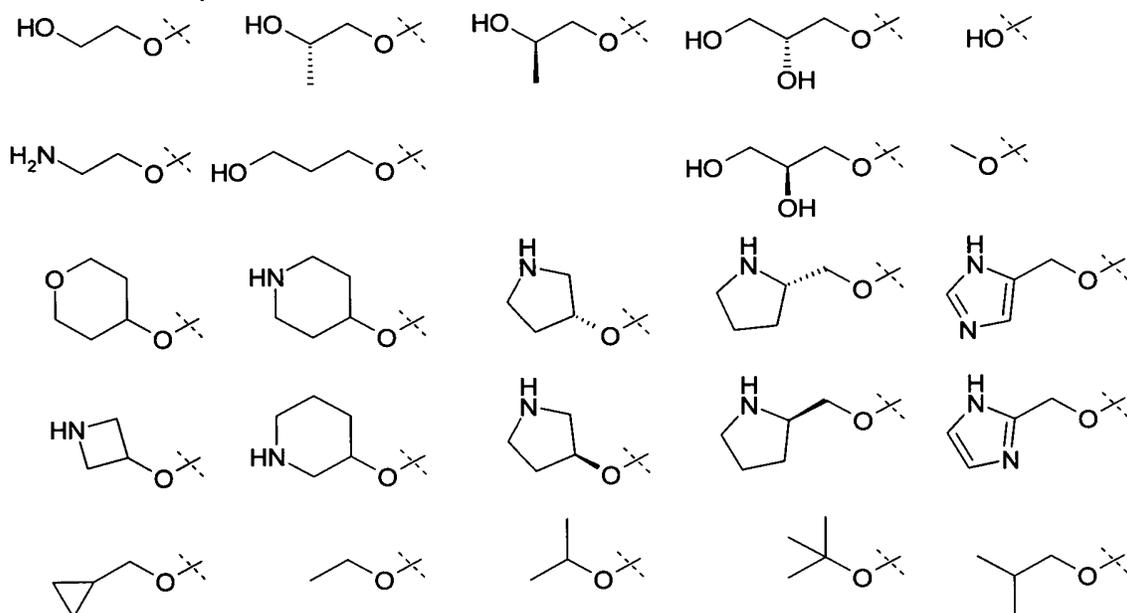


I-g

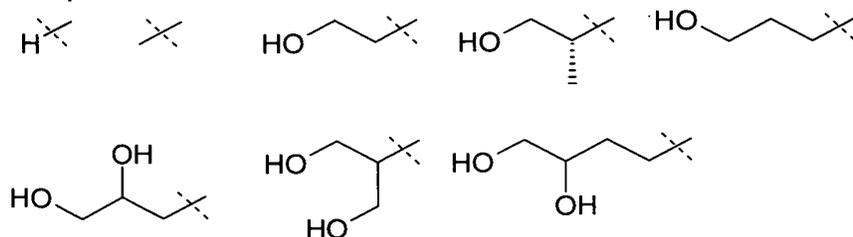


I-h

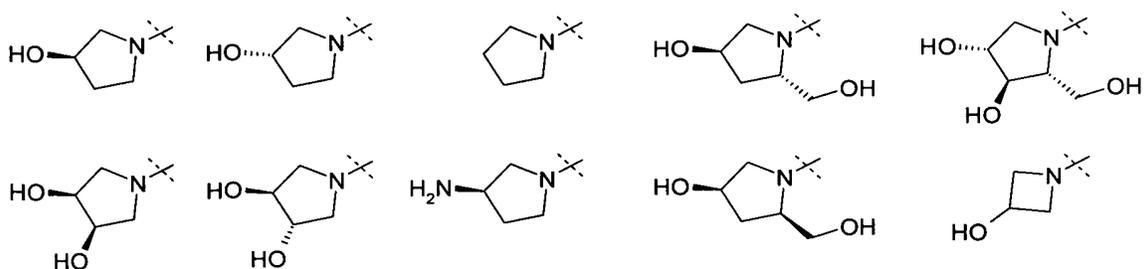
3 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X¹ é selecionado a partir de:



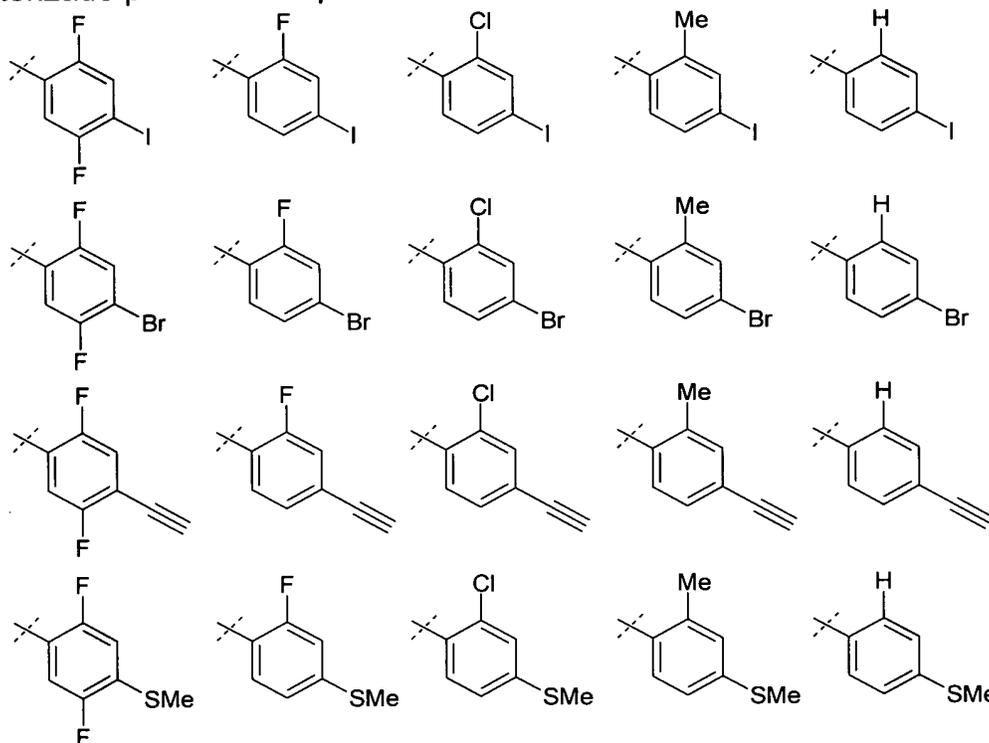
5 4 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X¹ é selecionado a partir de:



5 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X¹ é R¹¹ e R¹¹ e R⁵ são unidos pelo átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar:



6 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X^2 é:



5 7 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de H, CH_3 , CF_3 , CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$ e Cl.

8 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado a partir de H, CH_3 , F, ou CF_3 .

10 9 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado a partir de CF_3 , Br, Cl, CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, e $-C(=O)NR^{11}R^{12}$.

10 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R⁴ é selecionado a partir de Cl, Br, Me, Et, F, CHF₂, CF₃ ou -OH.

5 11 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R⁵ é H ou metil.

12 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R⁶ é H ou metil.

13 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é OR¹¹.

10 14 COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que W é OH.

15 15 COMPOSTO, selecionado a partir do título dos compostos nos Exemplos 5–12.

16 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, e um veículo farmacologicamente aceitável.

17 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a compreende adicionalmente de um segundo agente quimioterápico.

20 18 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende adicionalmente de um segundo agente anti-inflamatório.

25 19 MÉTODO PARA INIBIR O CRESCIMENTO CELULAR, anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo em um mamífero que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica da reivindicação 16 ou 17 ao mamífero mencionado.

20 MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA, em um mamífero que compreende a administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica da reivindicação 16 ou 18 ao mamífero mencionado.

21 MÉTODO, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o segundo agente quimioterápico ou antiinflamatório mencionado é administrado ao dito mamífero seqüencialmente ou consecutivamente.

22 MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA AUTO-IMUNE, LESÃO ÓSSEO DESTRUTIVA, DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS, DOENÇAS INFECCIOSAS, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS FIBRÓTICAS OU DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS, em um mamífero que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da reivindicação 16 ao mamífero mencionado.

23 MÉTODO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o método compreende adicionalmente a administração de um segundo agente terapêutico ao mamífero, no qual o segundo agente é administrado ao mamífero de maneira seqüencial ou consecutiva.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR O CRESCIMENTO CELULAR, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA AUTO-IMUNE, LESÃO ÓSSEO DESTRUTIVA, DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS, DOENÇAS INFECCIOSAS, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS FIBRÓTICAS OU DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS”

A invenção está relacionada aos compostos azabenzotiofenil de Fórmula I, com atividade anticâncer e/ou atividade antiinflamatória e mais especificamente, a compostos azabenzotiofenil que inibem a atividade da MEK quinase. A invenção fornece composições e métodos úteis para inibir o crescimento celular anormal ou tratar um distúrbio hiperproliferativo, ou tratar uma doença inflamatória em um mamífero. A invenção também está relacionada a métodos de uso dos compostos para o diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou para o tratamento de células de mamíferos ou condições patológicas associadas.