

(11) Número de Publicação: **PT 1525200 E**

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 417/04 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) **C07D 277/56** (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) **A61K 31/427** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/497**
(2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Data de pedido: **2003.07.31**

(30) Prioridade(s): **2002.08.02 US 400064 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.04.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.10.10**
007/2008

(73) Titular(es):

AB SCIENCE
3, AVENUE GEORGE V 75008 PARIS **FR**

(72) Inventor(es):

ALAIN MOUSSY **FR**
MARCO CIUFOLINI **FR**
CAMILLE WERMUTH **FR**
BRUNO GIETHLEN **FR**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **2-(3-AMINOARIL)AMINO-4-ARIL-TIAZÓIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS**

(57) Resumo:

RESUMO

**2-(3-AMINOARIL) AMINO-4-ARIL-TIAZÓIS PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS**

A presente invenção refere-se a compostos novos seleccionados a partir de 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazóis que modulam, regulam e/ou inibem selectivamente a transdução do sinal mediada por determinadas tirosina cinases nativas e/ou mutantes implicadas numa diversidade de doenças humanas e animais como distúrbios celulares proliferativos, metabólicos, alérgicos e degenerativos. Mais especificamente, estes compostos são potentes e selectivos inibidores do c-kit.

DESCRIÇÃO**2-(3-AMINOARIL) AMINO-4-ARIL-TIAZÓIS PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS**

A presente invenção refere-se a compostos novos seleccionados a partir de 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazóis que modulam, regulam e/ou inibem selectivamente a transdução do sinal mediada por determinadas tirosina cinases nativas e/ou mutantes implicadas numa diversidade de doenças humanas e animais como distúrbios celulares proliferativos, metabólicos, alérgicos e degenerativos. Mais especificamente, estes compostos são inibidores potentes e selectivos do c-kit.

As tirosina cinases são proteínas do tipo receptor ou do tipo não-receptor, que transferem o fosfato terminal da ATP para os resíduos de proteínas da tirosina, activando ou desactivando, desta forma, as vias de transdução do sinal. Estas proteínas são conhecidas por estarem envolvidas em muitos mecanismos celulares que, no caso de disrupção, conduzem a distúrbios como a proliferação e a migração celulares anómalas bem como inflamação.

Até à data, existem cerca de 58 tirosina cinases receptoras conhecidas. Outras tirosina cinases são os conhecidos receptores do VEGF (Kim et al., Nature 362, p.

841-844, 1993), receptores do PDGF, o c-kit e a família FLK. Estes receptores podem transmitir sinais para outras tirosina cinases, incluindo Src, Raf, Frk, Btk, Csk, Abl, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack. etc.

Entre os receptores tirosina cinases, o c-kit é especialmente interessante. Na realidade, o c-kit é um receptor-chave responsável pela activação dos mastócitos, que demonstraram estar directa ou indirectamente implicados em inúmeras patologias, para as quais o Requerente apresentou os dossiês WO 03/004007, WO 03/004006, WO 03/003006, WO 03/003004, WO 03/002114, WO 03/002109, WO 03/002108, WO 03/002107, WO 03/002106, WO 03/002105, WO 03/039550, WO 03/035050, WO 03/035049, US 60/359.652 and US 60/359651.

Constatou-se que os mastócitos presentes nos tecidos de doentes estão implicados ou contribuem para a génese de doenças como as doenças auto-imunes (artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino (DII)), as doenças alérgicas, a angiogénese tumoral, as doenças inflamatórias e a cistite intersticial. Nestas doenças, foi demonstrado que os mastócitos participam na destruição de tecidos ao libertarem um *cocktail* de diferentes proteases e mediadores, como a histamina, as proteases neutras, os mediadores derivados dos lípidos (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) e diversas citocinas (IL-1, IL-2,

IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2 e IFN- γ).

O receptor c-kit pode também ser constitutivamente activado por mutações que conduzem a uma proliferação celular anómala e ao desenvolvimento de doenças como a mastocitose e cancros variados.

Por este motivo, propôs-se atingir a c-kit de forma a exaurir os mastócitos responsáveis por estas patologias.

O objectivo principal subjacente à presente invenção é, pois, encontrar compostos potentes e selectivos capazes de inibir a c-kit de tipo selvagem e / ou sujeita a mutações.

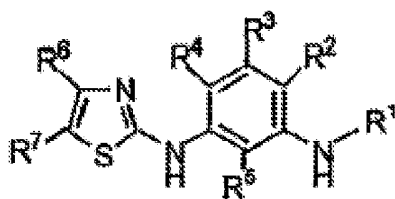
Foram muitos os compostos diferentes descritos como inibidores da tirosina cinase como, por exemplo, os compostos arilos bis monocíclicos, bicíclicos ou heterocíclicos (WO 92/20642), os derivados vinileno-azaindol (WO 94/14808) e as 1-ciclopropil-4-piridil-quinolonas (US 5.330.992), os compostos estiril (US 5.217.999), os compostos piridil substituídos por estiril (US 5.302.606), os selenoindóis e os selenietos (WO 94/03427), os compostos polihidroxílicos tricíclicos (WO 92/21660) e os compostos do ácido benzilfosfónico (WO 91/15495), os derivados pirimidina

(US 5.521.184 e WO 99/03854), os derivados indolinona e as indolinonas substituídas por pirrolo (US 5.792.783, EP 934 931, US 5.834.504, US 5.883.116, US 5.883.113, US 5.886.020, WO 96/40116 e WO 00/38519), bem como os compostos arilos e heteroarilos bis monocíclicos, bicíclicos (EP 584 222, US 5.656.643 e WO 92/20642), os derivados quinazolina (EP 602 851, EP 520 722, US 3.772.295 e US 4.343.940) e a quinazolina arilo e heteroarilo (US 5.721.237, US 5.714.493, US 5.710.158 e WO 95/15758). Os outros inibidores da tirosina cinase são descritos em WO 00/33842, WO 00/75120 e US 3.192.255

No entanto, nenhum destes compostos foi descrito como inibidores potentes e selectivos do c-kit ou da via do c-kit. Relacionado com a presente invenção, descobrimos que os compostos que correspondem aos 2-(3-aminoaril)amino-4-ariltiazóis são inibidores potentes e selectivos do c-kit ou da via do c-kit. Estes compostos são bons candidatos para o tratamento de doenças como as doenças auto-imunes, as doenças inflamatórias, o cancro e a mastocitose.

Consequentemente, a presente invenção refere-se aos compostos que pertencem aos 2-(3-amino)arilamino-4-ariltiazóis. Estes compostos são capazes de inibir selectivamente a transdução do sinal que envolve o c-kit da tirosina fosfocinase e as formas mutantes deste. Numa primeira materialização, a invenção tem por propósito os compostos de

fórmula **I**, que podem representar formas de base livres das substâncias ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas:



FÓRMULA I

e em que R¹ é:

- a) um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;
- b) um arilo substituído por um grupo alquilo ou arilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;
- c) um grupo CO-NH-R, -CO-R'', -CO-OR ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo, sendo R'' escolhido de um grupo arilo, heteroarilo e cicloalquilo, opcionalmente substituído por pelo menos um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

R2 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R3 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R4 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R5 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como

halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi,

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

e R⁷ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

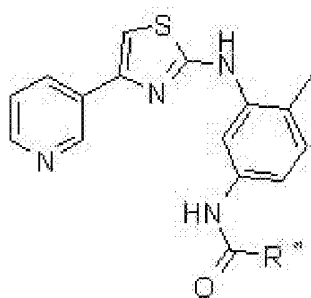
(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi.

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado

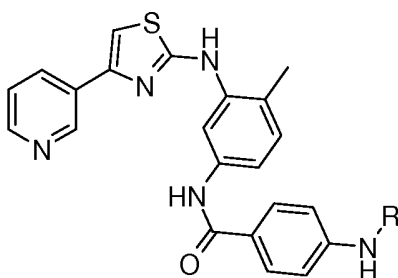
que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

Numa outra materialização preferida, quando R^1 tem o significado apresentado no ponto c) acima, a invenção é direccionada para compostos com a seguinte fórmula:



em que R'' é seleccionado de um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

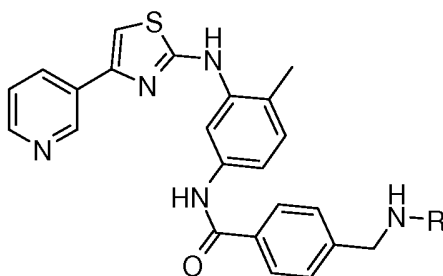
Entre os compostos específicos nos quais R^1 tem o significado apresentado no ponto c) acima, a invenção é direccionada para os compostos **amida-anilina** com a seguinte fórmula:



em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo -SO₂-R em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo -CO-R ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um

heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Entre os compostos específicos nos quais R1 tem o significado apresentado no ponto c) acima, a invenção é direccionada para os compostos **amida-benzilamina** com a seguinte fórmula:

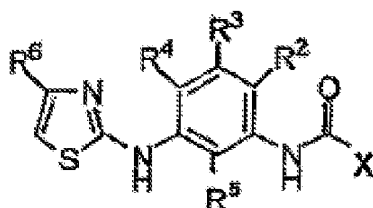


em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de

I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo -SO₂-R em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo -CO-R ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Entre os compostos da fórmula I, a invenção é especificamente materializada pelos compostos da seguinte fórmula II:



FÓRMULA II

em que X é R'' ou NRR' e em que R e R' são escolhidos independentemente de um grupo arilo, heteroarilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, como por exemplo um halogéneo escolhido de F, I, Cl e Br e opcionalmente com uma funcionalidade pendente de

azoto básico; ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo ou cicloalquilo substituído por um grupo arilo, heteroarilo, alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, como por exemplo um halogéneo escolhido de F, I, Cl e Br e opcionalmente com uma funcionalidade pendente de azoto básico, R'' é seleccionado de um um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

R2 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R3 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R4 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R5 é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição

de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

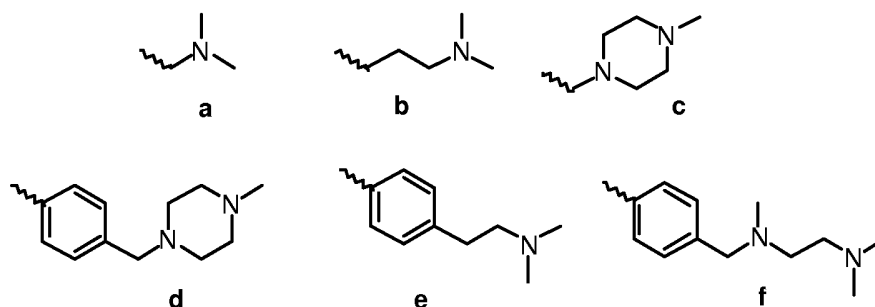
(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi.

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Numa outra alternativa, o substituinte R₆, que na fórmula II está ligado à posição 4 do anel tiazol, pode, em vez disso, ocupar a posição 5 do anel tiazol.

Entre os compostos preferidos que correspondem à fórmula II, a invenção é direccionada para compostos nos quais X é um grupo alquilo, arilo ou heteroarilo substituído

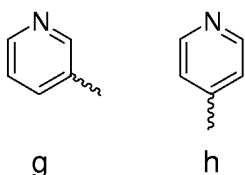
com uma funcionalidade pendente de azoto básico representado, por exemplo, pelas estruturas **a** a **f** abaixo apresentadas, em que a linha ondulada corresponde ao ponto de ligação à estrutura nuclear da fórmula **II**:



Entre o grupo **a** a **f**, X (ver fórmula II) é preferencialmente grupo **d**.

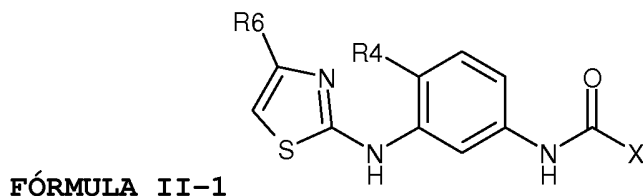
Além do mais, entre os compostos preferidos da fórmula **I** ou **II**, a invenção refere-se aos compostos nos quais R² e R³ são hidrogénio. Preferencialmente, R⁴ é um grupo metilo e R⁵ é H. Adicionalmente, R⁶ é preferencialmente um grupo 3-piridil (*cf.* estrutura **g** abaixo), ou um grupo 4-piridil (*cf.* estrutura **h** abaixo). A linha ondulada na estrutura **g** e **h** corresponde ao ponto de ligação à estrutura nuclear da fórmula **I** ou **II**.

Assim, a invenção contempla:



- 1- Um composto da fórmula II, tal como descrito acima, em que X é grupo **d** e R⁶ é um grupo 3-piridil.
- 2- Um composto da fórmula II, tal como descrito acima, em que X é grupo **d** e R⁴ é um grupo metilo.
- 3- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R¹ é grupo **d** e R² é H.
- 4- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R¹ é grupo **d** e R³ é H.
- 5- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R¹ é grupo **d** e R² e/ou R³ e/ou R⁵ é H.
- 6- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R⁶ é um grupo 3-piridil e R³ é um grupo metilo.
- 7- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R⁶ é um grupo 3-piridil e R² é H.
- 8- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R² e/ou R³ e/ou R⁵ é H e R⁴ é um grupo metilo.
- 9- Um composto da fórmula I ou II, tal como descrito acima, em que R² e/ou R³ e/ou R⁵ é H, R⁴ é um grupo metilo e R⁶ é um grupo 3-piridil.

Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que R₂, R₃, R₅ são hidrogénio, correspondendo às seguintes fórmulas II-1:



em que X é R ou NRR' e em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou de um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo -SO₂-R em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo -CO-R ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou

com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

R₄ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

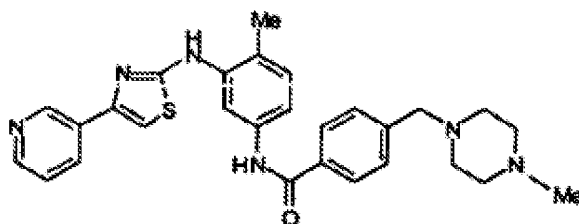
(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi.

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

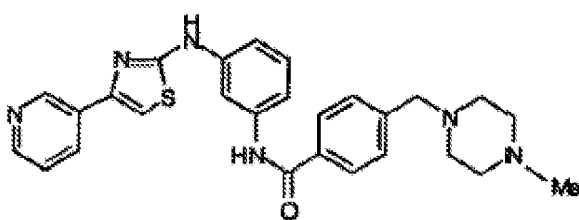
Numa outra alternativa, o substituinte R⁶, que na fórmula II está ligado à posição 4 do anel tiazol, pode, em vez disso, ocupar a posição 5 do anel tiazol.

Exemplos:

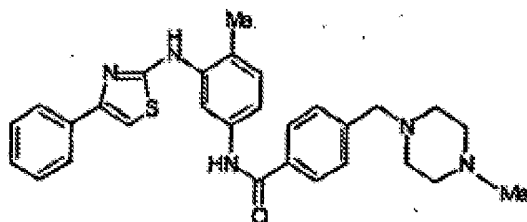
N-(3-(4-(piridin-3-il) tiazol-2-ilamino)-4-metilfenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida



4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



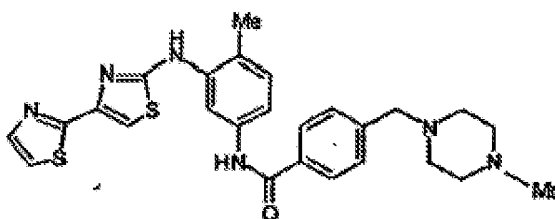
N-[4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



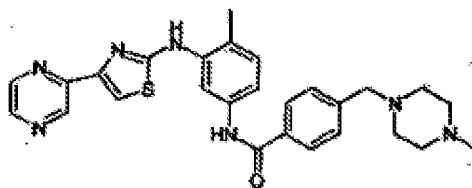
PE1525200

- 19 -

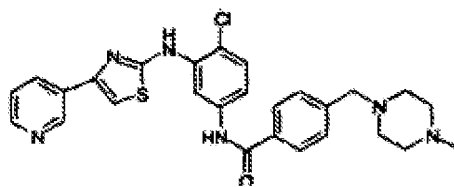
N-[3-([2,4']Bitiazolil-2'-ilamino)-4-metil-fenil]-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-pirazina-2-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



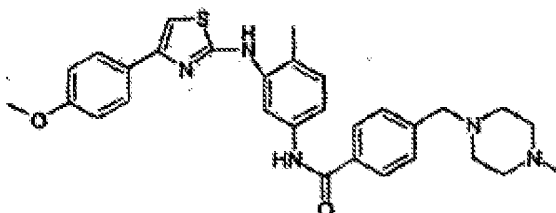
N-[4-Cloro-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



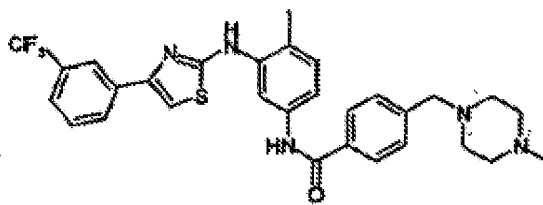
N-{3-[4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1 ilmetil)-benzamida

PE1525200

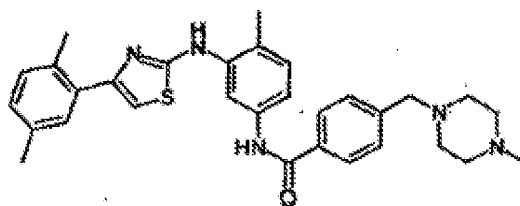
- 20 -



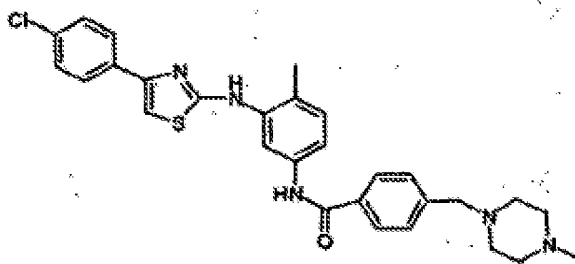
4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-benzamida



N-{3-[4-(2,5-Dimetil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



N-{3-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida

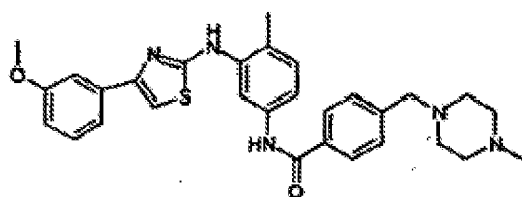


N-{3-[4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida

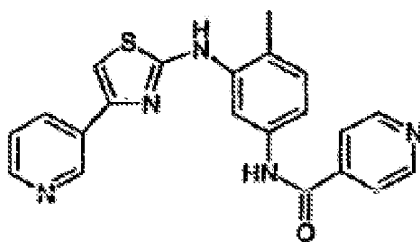
PE1525200

- 21 -

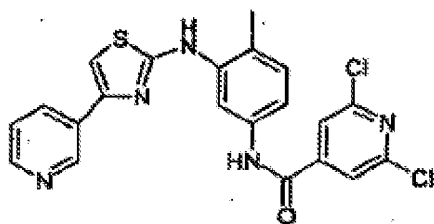
(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



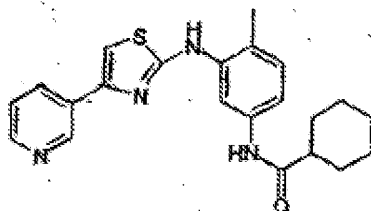
N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida



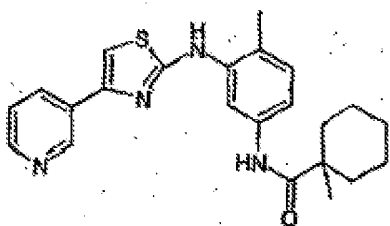
2,6-Dicloro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida



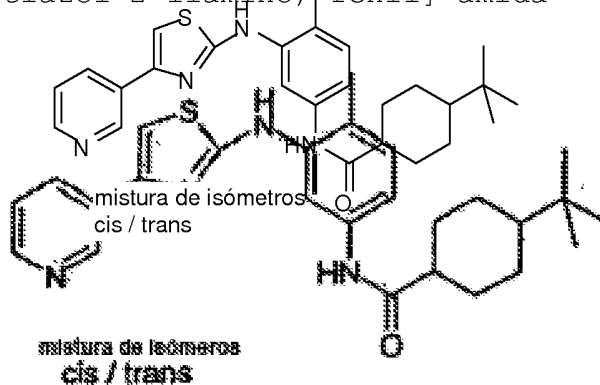
Ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida



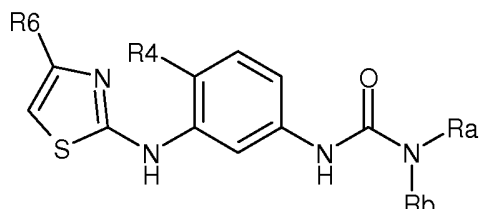
1-Metil-ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-iamino)-fenil]-amida



4-tert-Butil-ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-iamino)-fenil]-amida



Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que X é um grupo ureia, um grupo $-CO-NRR'$, que corresponde à família [3-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia e a seguinte fórmula II-2:



FÓRMULA II-2

em que Ra, Rb são escolhidos independentemente de H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo -SO₂-R em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo -CO-R ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de

I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

R₄ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

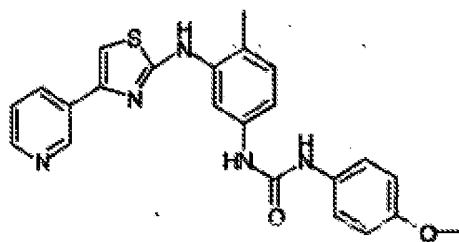
(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi.

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e /

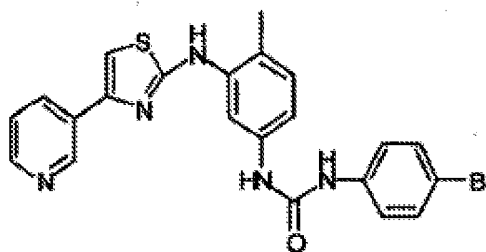
ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Exemplos

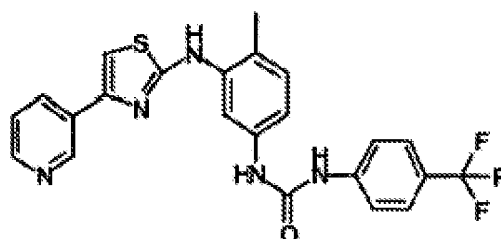
1-(4-Metoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



1-(4-Bromo-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



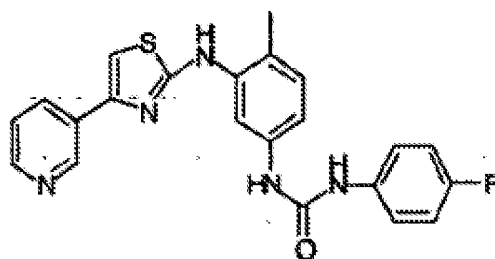
1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia



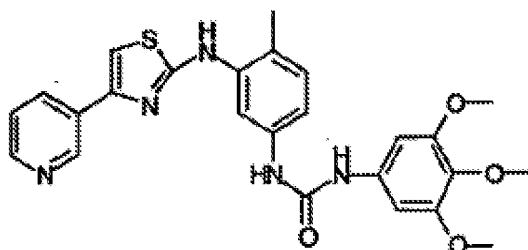
PE1525200

- 26 -

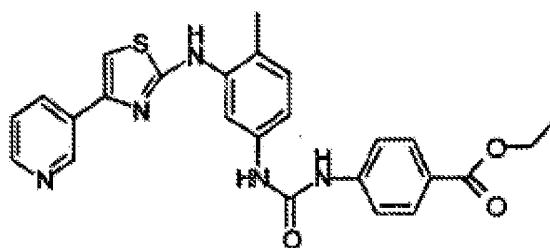
1-(4-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



013: 1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureia



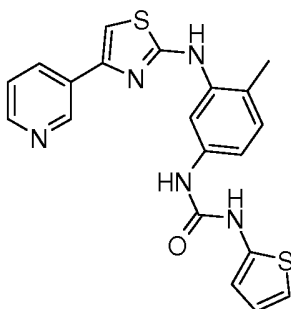
4-{3-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureído}-éster etílico de ácido benzóico



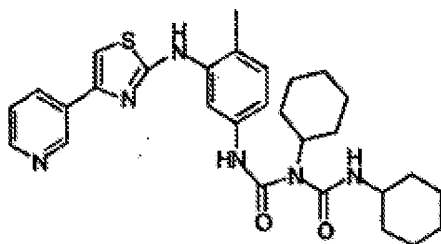
1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-tiofeno-2-il-ureia

PE1525200

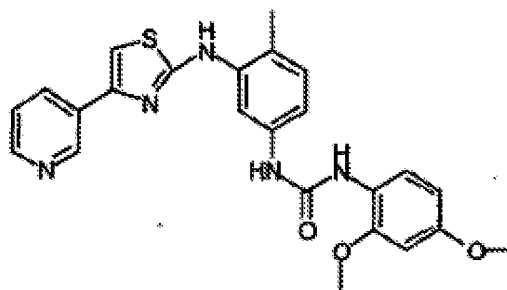
- 27 -



1-Ciclohexil-1-(N-Ciclohexil-formamida)-3-[4-metil-3-(4-piridina3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



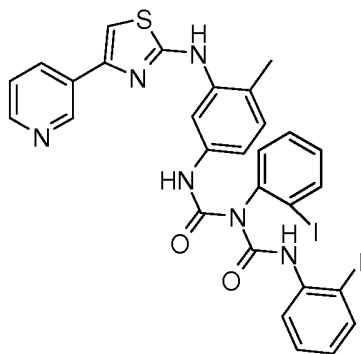
1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



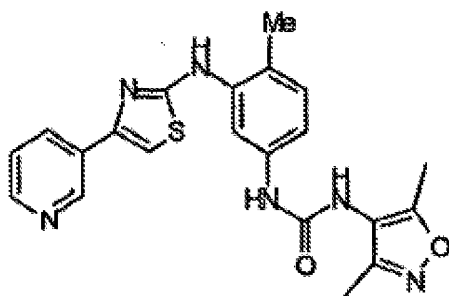
1-(2-Iodo-fenil)-1-(N-(2-Iodo-fenil)-formamida)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia

PE1525200

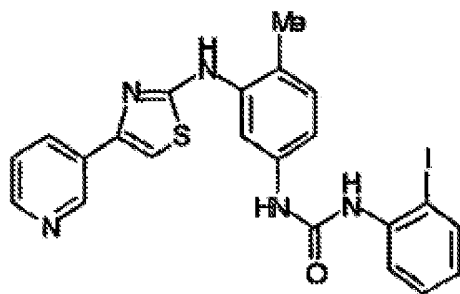
- 28 -



1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



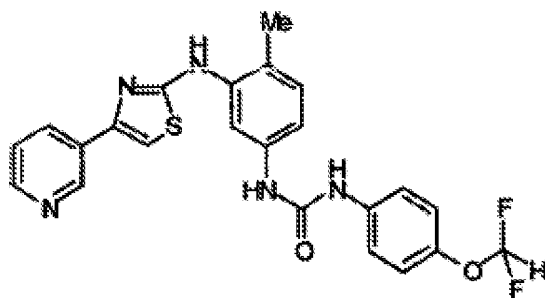
1-(2-Iodo-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



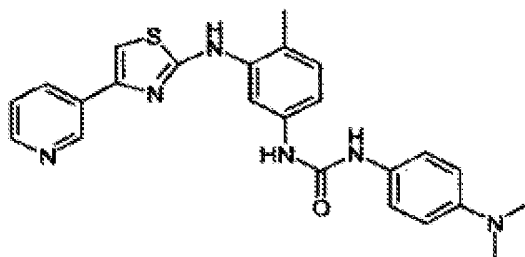
1-(4-Difluorometoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia

PE1525200

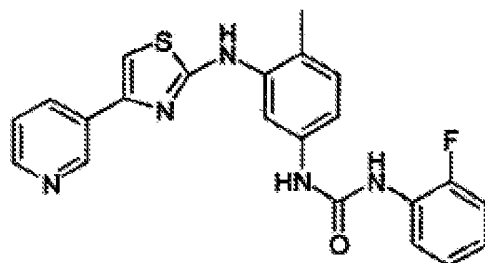
- 29 -



1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



023: 1-(2-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



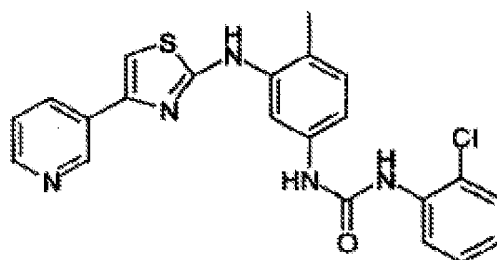
pó castanho claro mp: 203-206 °C

¹H NMR (DMSO-d⁶): δ = 2,24 (s, 3H); 6,98-7,00 (m, 2H); 7,10-7,23 (m, 3H); 7,40 (m, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,25 (m, 1H); 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,51 (m, 3H); 9,03 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 9,39 (s, 1H)

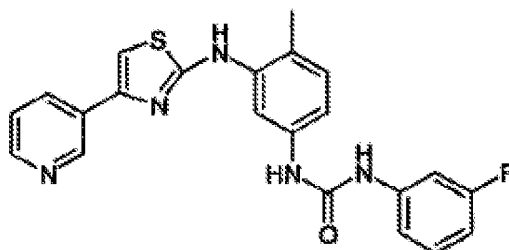
PE1525200

- 30 -

1-(2-Cloro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



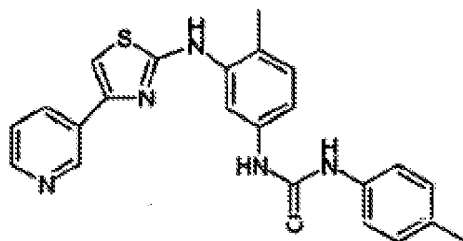
1-(3-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia



pó branco mp: 210-215 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,24 (s, 3H); 6,79 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 6,99 (m, 1H); 7,09-7,14 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,41 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,49-8,52 (m, 2H); 8,71 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 9,38 (s, 1H)

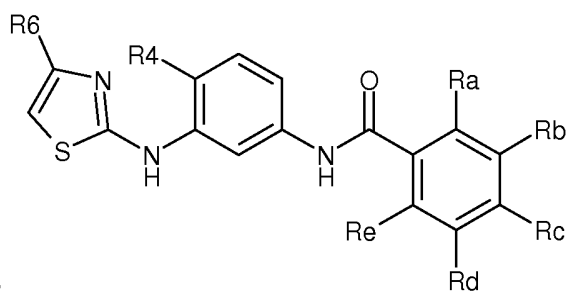
1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-p-tolil-ureia



pó branco mp: 238-240 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 2,29 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 7,05 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 7,10-1,16 (m, 3H); 7,42-7,49 (m, 3H); 7,53 (s, 1H); 8,35-8,62 (m, 5H); 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 9,43 (s, 1H)

Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que X é um grupo Arilo substituído, que corresponde à família N-[3-(Tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida e à seguinte fórmula II-3:



FÓRMULA II-3

em que Ra, Rb, Rc, Rd, Re são escolhidos independentemente de H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e/ou com uma funcionalidade

pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo $-SO_2-R$ em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo $-CO-R$ ou um grupo $-CO-NRR'$, em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

Ra, Rb, Rc, Rd, Re podem também ser

- um halogéneo como I, Cl, Br e F
- um grupo NRR' em que R e R' são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um

halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- um grupo OR em que R é H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo -SO₂-R' em que R' é um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- um grupo NRaCORb em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto

básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- um grupo NRaCONRbRc em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- um COOR , em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou

heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um CONRaRb, em que Ra e Rb são um hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um NHCOOR, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um

heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um OSO_2R , em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um NRaOSO_2Rb , em que Ra e Rb são um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; Ra pode também ser um hidrogénio; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um

halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico:

- um grupo CN
- um grupo trifluorometilo

R⁴ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

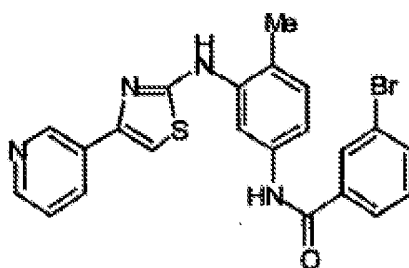
(iii) um grupo heterociclo aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente

qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Exemplos

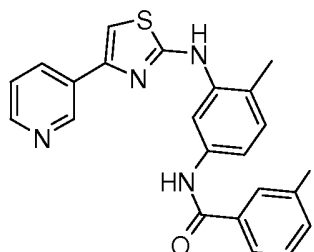
028: 3-Bromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



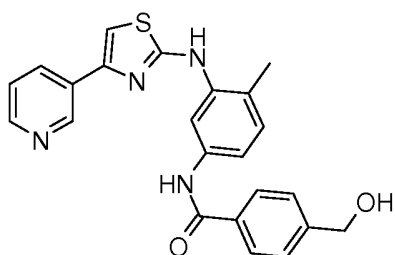
029: 3-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

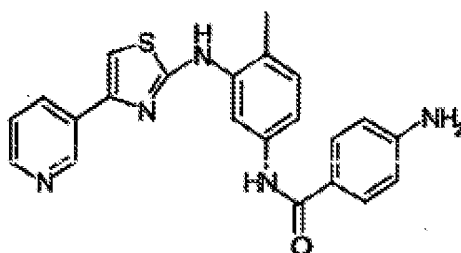
- 39 -



030: 4-Hidroximetil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



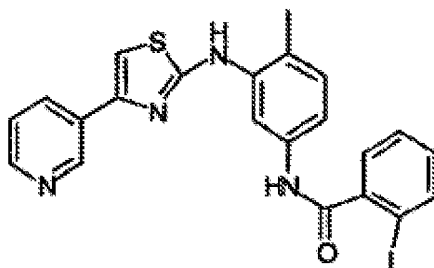
031: 4-Amino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



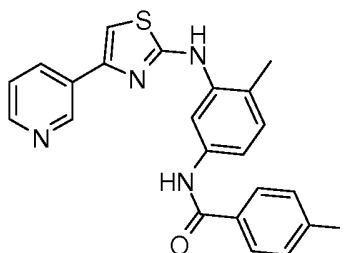
032: 2-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

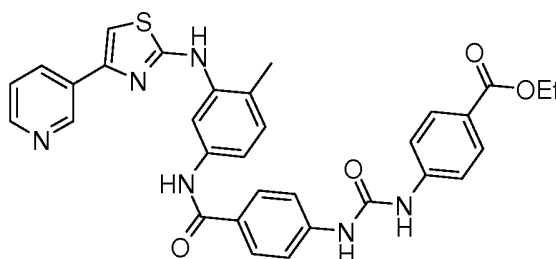
- 40 -



033: 4-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



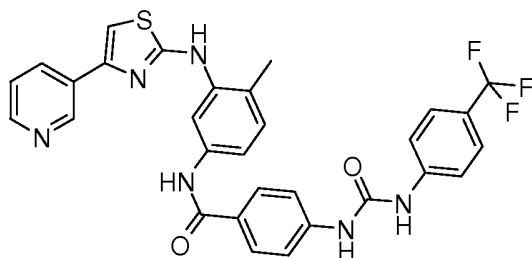
034: 4-(3-{4-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]carbamoil}-fenil)-ureido)-éster etílico de ácido benzóico



035: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzamida

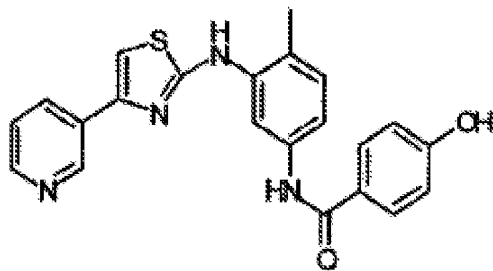
PE1525200

- 41 -

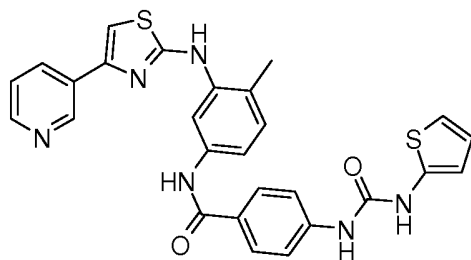


036: 4-[3-(4-Bromo-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

037: 4-Hidroxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



038: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(3-tiofeno-2-il-ureído)-benzamida

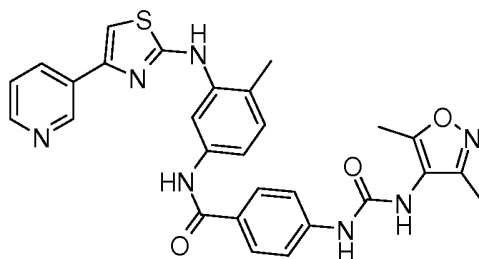


039: 4-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-ureído]-N-[4-metil-3-

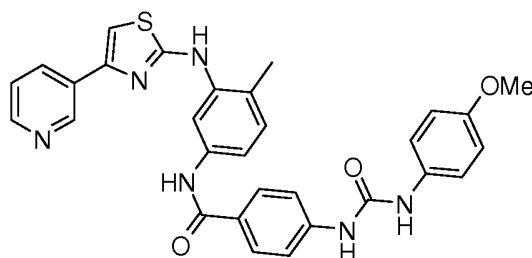
PE1525200

- 42 -

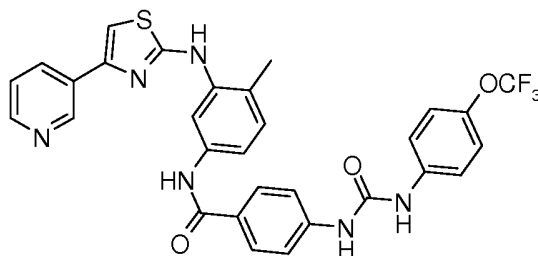
(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



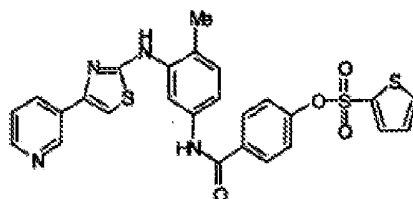
040: 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



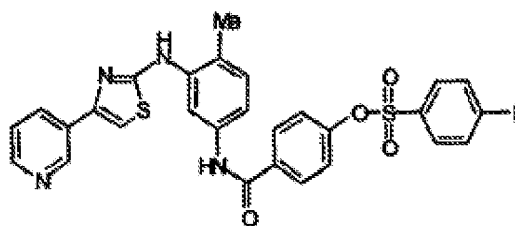
041: 4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



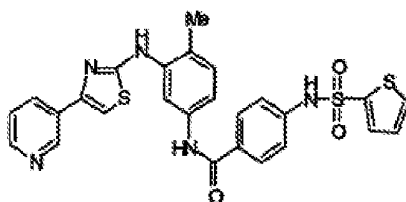
042: Tiofeno-2-ácido sulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico



043: 4-Iodo-ácido benzenossulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico



044: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(tiofeno-2-sulfonilamino)-benzamida



pó castanho mp: 230-233 °C

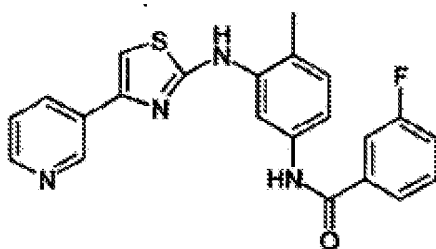
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) = 2,29 (s, 3H); 7,15-7,18 (m, 2H); 7,22-7,32 (m, 3H); 7,48 (m, 2H); 7,67 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H); 7,90-7,96 (m, 3H); 8,38-8,42 (m, 1H); 8,51 (m, 1H); 8,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 9,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 9,44 (s, 1H);

PE1525200

- 44 -

10,12 (s, 1H); 10,82 (s, 1H)

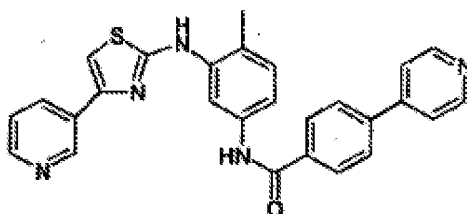
045: 3-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



espuma esbranquiçada mp: 184-186 °C

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d^4$): = 2,23 (s, 3H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,20-7,23 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,66 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,23 (m, 1H); 8,33 (m, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,98 (s, 1H)

046: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piridina-4-il-benzamida



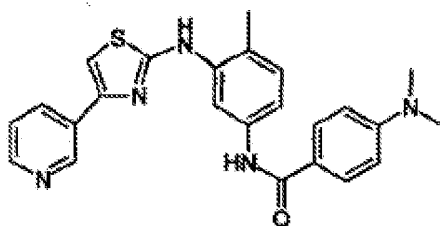
pó amarelo mp: 254-256 °C

PE1525200

- 45 -

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,34 (s, 3H); 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,45-7,49 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,89-7,91 (m, 2H); 8,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 8,37-8,42 (m, 2H); 8,55 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,73-8,77 (m, 3H); 9,24 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 10,43 (s, 1H)

047: 4-Dimetilamino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



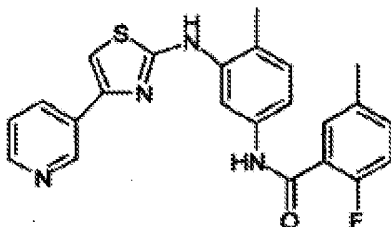
pó bege mp: 147-150 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,25 (s, 3H); 2,99 (s, 6H); 6,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 2H); 7,86-7,89 (m, 2H); 8,34-8,36 (m, 1H); 8,48-8,50 (m, 1H); 8,56-8,57 (m, 1H); 9,16 (s, 1H); 9,44 (s, 1H); 9,85 (s, 1H)

048: 2-Fluoro-5-metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

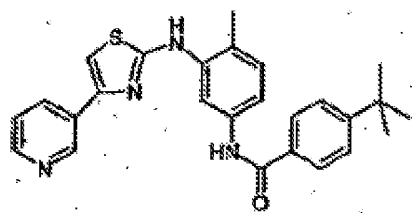
- 46 -



pó castanho-alaranjado mp: 103-106 °C

^1H RMN (DMSO- d^6) = 2,26 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 7,17-7,47 (m, 7H); 8,29 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,47 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 9,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,44 (s, 1H); 10,33 (s, 1H)

049: 4-tert-Butil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



pó castanho mp: 145-150 °C

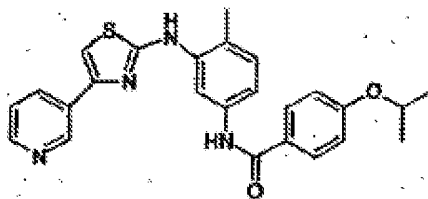
^1H RMN (DMSO- d^6) = 1,32 (s, 9H); 2,04 (s, 3H); 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,47 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,60 (d, $J = 2,0$

PE1525200

- 47 -

Hz, 1H); 9,15 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 9,43 (s, 1H); 10,15 (s, 1H)

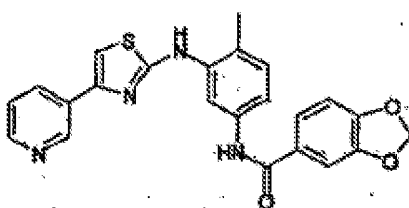
050: 4-Isopropoxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



pó castanho mp: 154-155 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 1,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H); 4,72 (hept, $J = 5,9$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,94 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H); 8,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,48 (dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 9,43 (s, 1H); 10,4 (s, 1H)

051: Benzo[1,3]dioxol-5-ácido carboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida



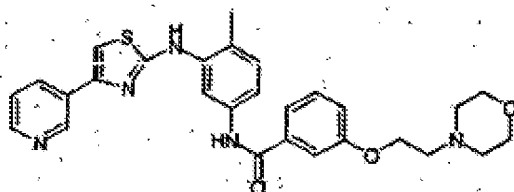
PE1525200

- 48 -

pó castanho-alaranjado mp: 130-132 °C

^1H RMN (DMSO- d^6) = 2,23 (s, 3H); 6,10 (s, 2H); 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,25-7,55 (m, 6H); 8,26 (s, 1H); 8,45 (dd, J = 1,5 Hz, J = 4,7, 1H); 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H); 10,01 (s, 1H)

052: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-(2-morfolina-4-il-etoxi)-benzamida



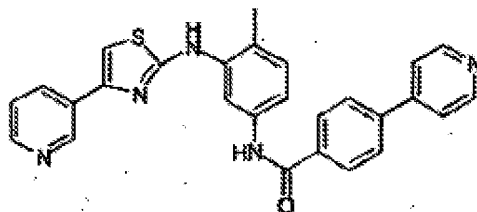
pó bege-amarelado mp: 75-80 °C

^1H RMN (DMSO- d^6) = 2,10-2,25 (m, 4H); 2,50-2,60 (m, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,41-3,48 (m, 4H); 4,00-4,06 (m, 2H); 7,00-7,11 (m, 2H); 7,22-7,35 (m, 6H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 10,05 (s, 1H)

053: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piridina-4-il-benzamida

PE1525200

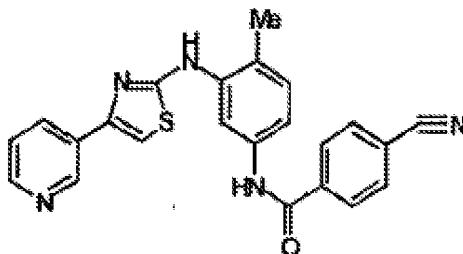
- 49 -



pó castanho mp: dec. 250 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 2,28 (s, 3H); 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,30-7,50 (m, 3H); 7,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 8,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 8,62-8,69 (m, 3H); 9,16 (s, 1H); 9,45 (s, 1H); 10,34 (s, 1H)

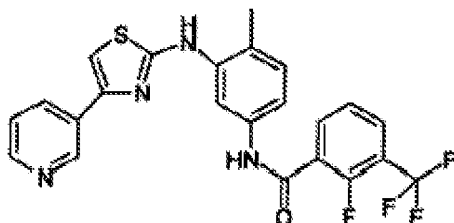
054: 3-Ciano-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



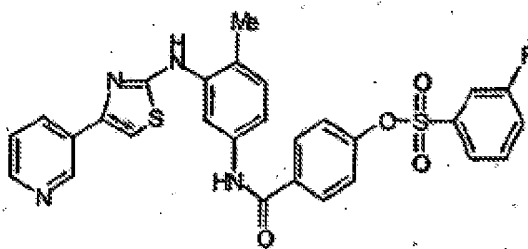
055: 2-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

PE1525200

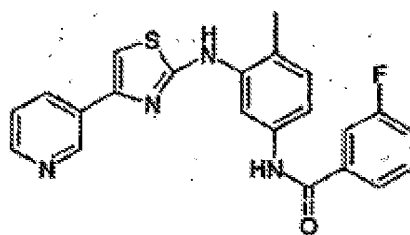
- 50 -



056: 3-Fluoro-ácido benzenossulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico



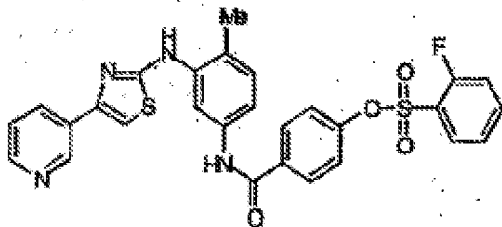
057: 4-Aminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



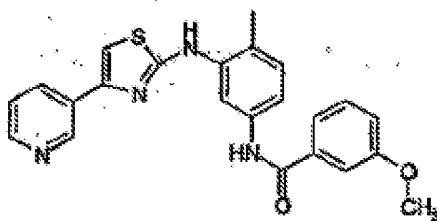
058: 2-Fluoro-ácido benzenossulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico

PE1525200

- 51 -



059: 3-Metoxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



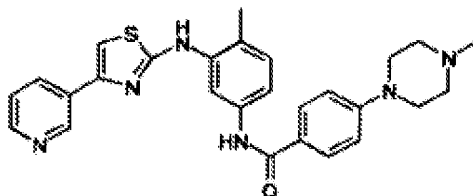
pó branco mp: 76-79 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 2,32 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 7,22-7,25 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 4H), 8,28-8,35 (m, 1H); 8,52 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 9,50 (s, 1H); 10,25 (s, 1H)

060: 4-(4-metil-piperazina-1-il)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

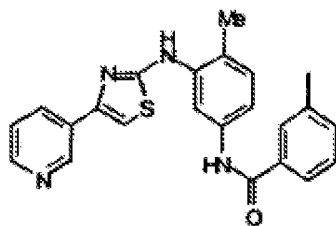
- 52 -



pó bege-acastanhado mp: 128-130 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 2,15 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,35-2,41 (m, 4H); 3,18-3,24 (m, 4H); 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,28-7,38 (m, 3H); 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,20-8,25 (m, 1H); 8,40 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,7$, 1H); 8,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 9,07 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 9,35 (s, 1H); 9,84 (s, 1H)

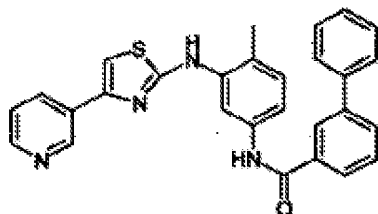
061: 3-Metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



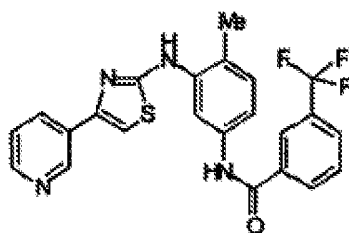
062: Bifenil-3-ácido carboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida

PE1525200

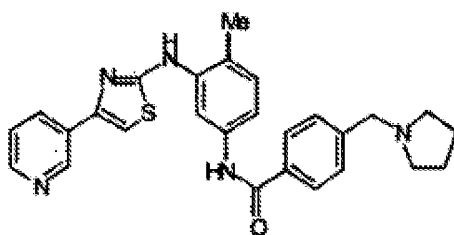
- 53 -



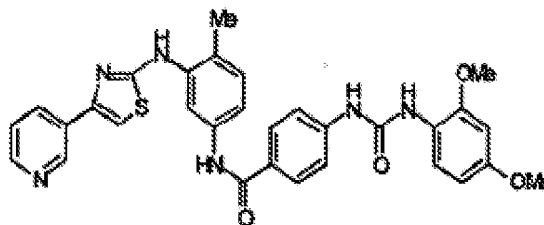
065: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-
3-trifluorometil-benzamida



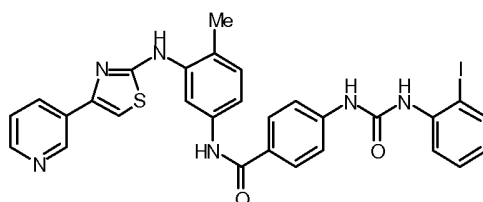
099: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-
4-pirrolidina-1-ilmetil-benzamida



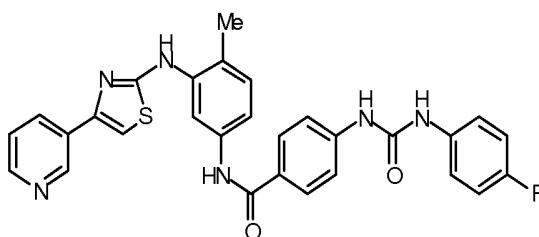
100: 4-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-
piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



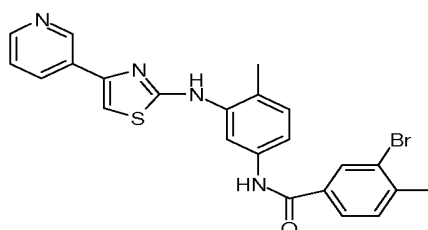
101: 4-[3-(2-Iodo-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



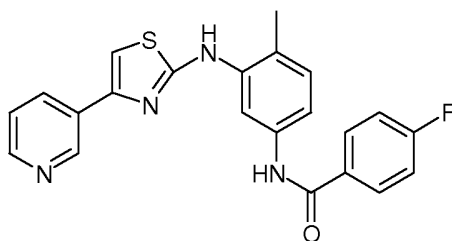
102: 4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



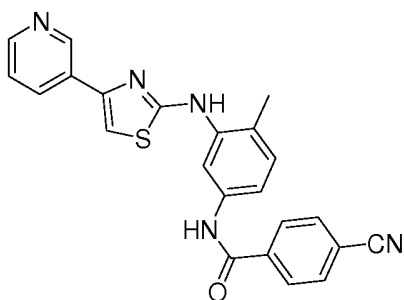
105: 3-Bromo-4-metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



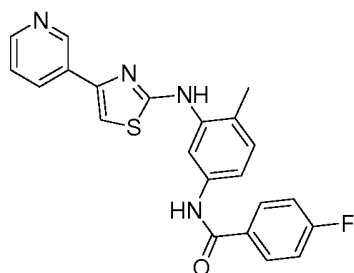
106: 4-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



103: 4-Ciano-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

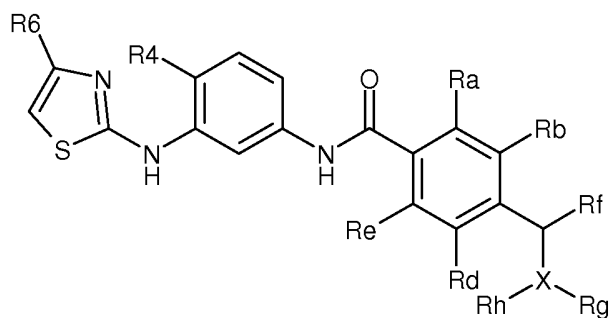


104: 4-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



ilamino)-fenil]-benzamida

Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que X é um grupo arilo substituído, que corresponde à família 4-(4-substituída-1-ilmetil)-N-[3-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida e à seguinte fórmula II-4:



FÓRMULA II-4

em que X é um heteroátomo, como O ou N
em que Ra, Rb, Rd, Re, Rf, Rg, Rh são escolhidos independentemente de H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo

opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRR' em que R e R' são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo OR em que R é H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo,

nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo -SO₂-R' em que R' é um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRaCORb em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRaCONRbRc em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo

cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um COOR, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um CONRaRb, em que Ra e Rb são um hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou

heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um NHCOOR, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um OSO₂R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um

grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um NRaOSO_2Rb , em que Ra e Rb são um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; Ra pode também ser um hidrogénio; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um grupo $-\text{SO}_2-\text{R}$ em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo $-\text{CO}-\text{R}$ ou um grupo $-\text{CO}-\text{NRR}'$, em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto

básico.

Ra, Rb, Rd, Re podem também ser um halogéneo como Cl, F, Br, I ou trifluorometil;

R⁴ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

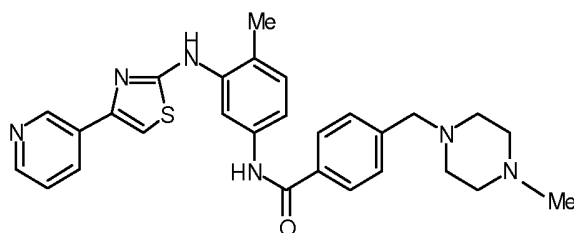
(iii) um grupo heterociclo aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado

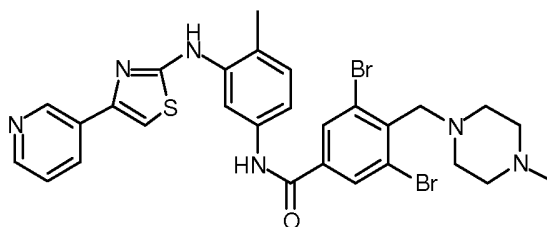
que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Exemplos

066: 4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



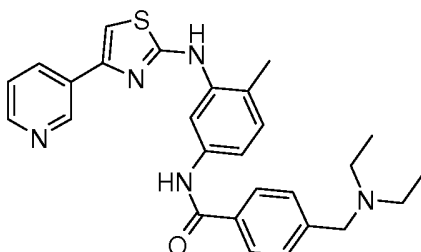
067: 3,5-Dibromo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



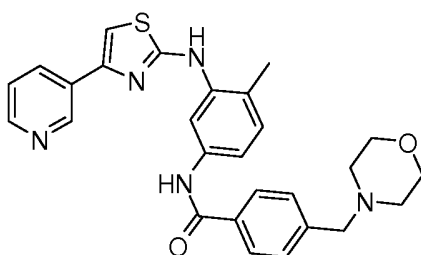
068: 4-Dietilaminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

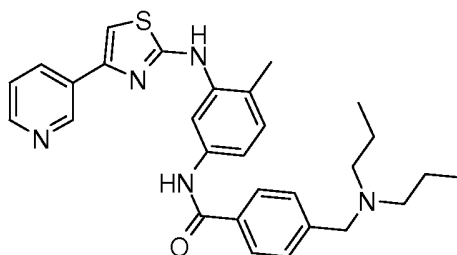
- 64 -



069: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-
4-morfolina-4-ilmetil-benzamida



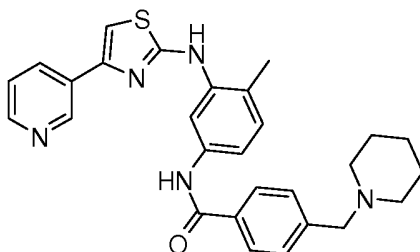
070: 4-Dipropilaminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-
tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



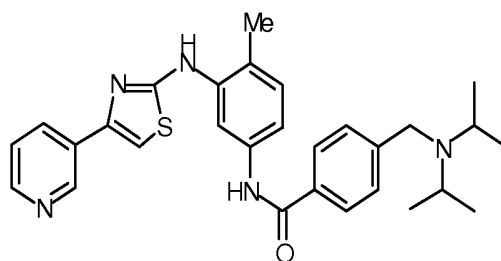
071: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-
4-piperidina-1-ilmetil-benzamida

PE1525200

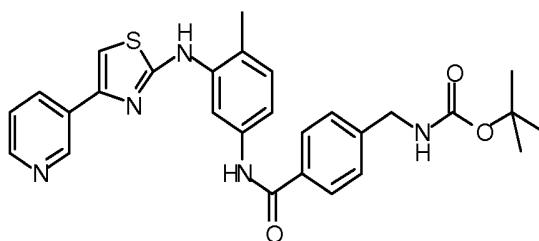
- 65 -



072: 4-[(Diisopropilamino)-metil]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



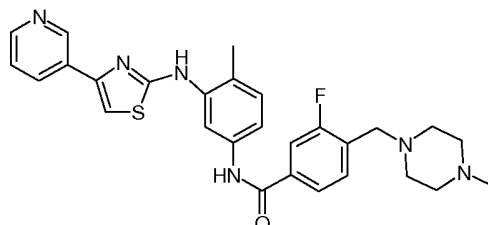
073: {4-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-benzil}-éster tert-butílico de ácido carbâmico



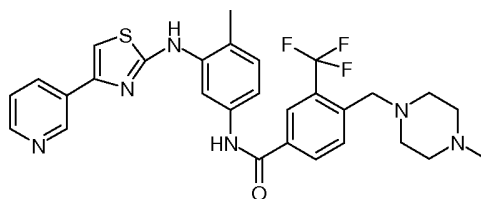
074: 3-Fluoro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

- 66 -



075: 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



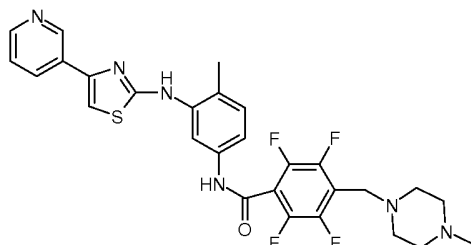
cristais amarelos mp: 118-120 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 2,22 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,34-2,50 (m, 8H); 3,74 (s, 2H); 7,26 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H); 7,41-7,49 (m, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H); 8,28-8,31 (m, 2H); 8,38 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H); 8,53 (dd, $J = 1,3\text{ Hz}$, $J = 4,7\text{ Hz}$, 1H); 8,68 (d, $J = 1,9\text{ Hz}$, 1H); 9,21 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H); 9,53 (s, 1H); 10,49 (s, 1H)

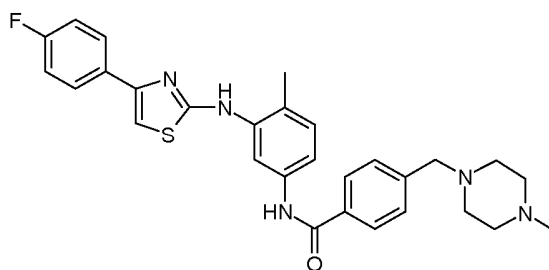
076: 2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

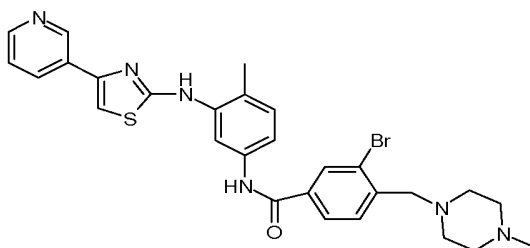
- 67 -



077: N-{3-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



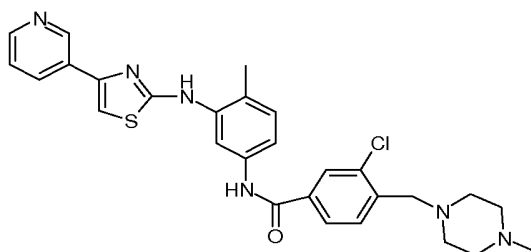
078: 3-Bromo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



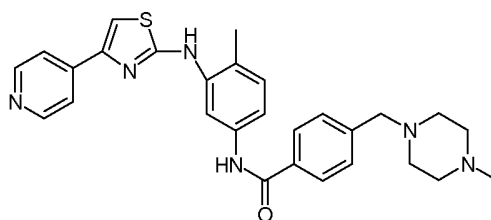
079: 3-Cloro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

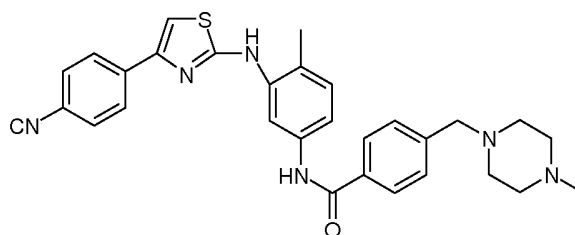
- 68 -



080: 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-4-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



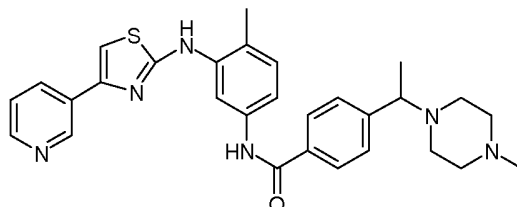
081: N-{3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]}-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida.



082: 4-[1-(4-Metil-piperazina-1-il)-etil]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

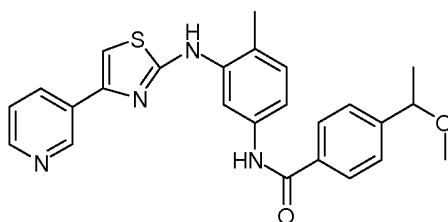
- 69 -



pó bege mp: 153-155 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,15-3,25 (m, 9H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,35-7,47 (m, 5H); 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,47 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,7 Hz, 1H); 8,60 (d, J = 2,0, 1H); 9,15 (d, J = 0,6, 1H); 9,45 (s, 1H); 10,18 (s, 1H)

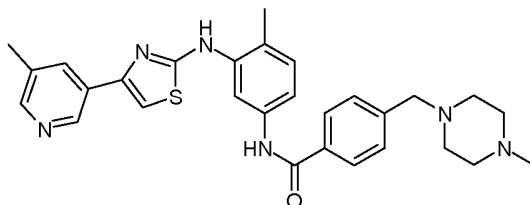
083: 4-(1-Metoxi-etil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



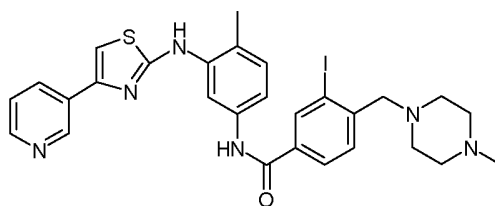
084: N-(4-Metil-3-[4-(5-metil-piridina-3-il)-tiazol-2-ilamino]-fenil)-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida

PE1525200

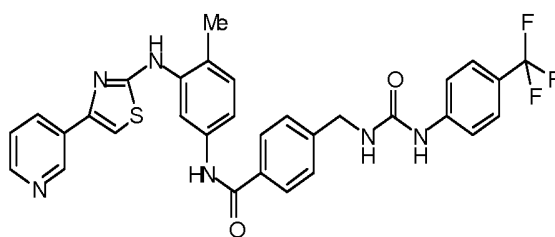
- 70 -



085: 3-Iodo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



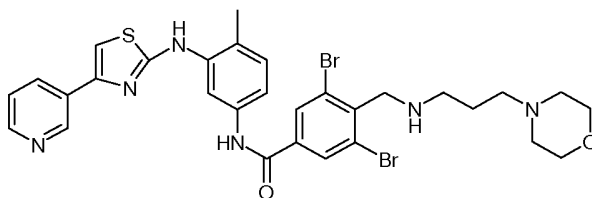
086: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureidometil]-benzamida



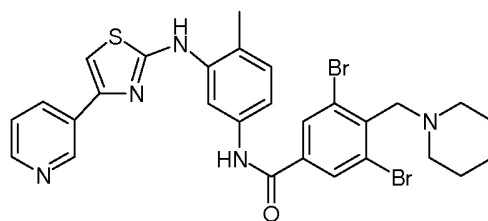
087: 3,5-Dibromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[(3-morfolina-4-il-propilamino)-metil]-benzamida

PE1525200

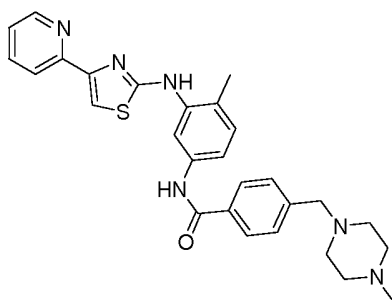
- 71 -



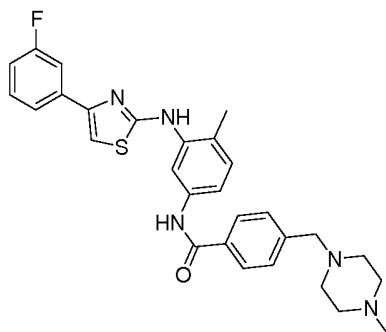
107: 3,5-Dibromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piperidina-1-ilmetil-benzamida



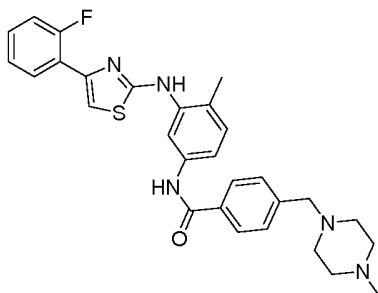
122: 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-2-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



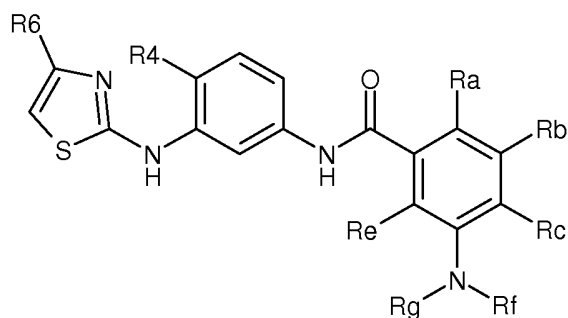
111: N-{3-[4-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida



118: N-{3-[4-(2-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamidás



Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que X é um grupo arilo substituído, que corresponde à família 3-Dissubstituída-amino-N-[3-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida e à seguinte fórmula II-5:



FÓRMULA II-5

em que Ra, Rb, Rc, Re, Rf, Rg são escolhidos independentemente de H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRR' em que R e R' são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um

halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo OR em que R é H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo -SO₂-R' em que R' é um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRaCORb em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto

básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um grupo NRaCONRbRc em que Ra e Rb são H ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

- ou um COOR , em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou

heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um CONRaRb, em que Ra e Rb são um hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um NHCOOR, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou

heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- um OSO_2R , em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um NRaOSO_2Rb , em que Ra e Rb são um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; Ra pode também ser um hidrogénio; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente

substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

- ou um grupo $-SO_2-R$ em que R é um alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo $-CO-R$ ou um grupo $-CO-NRR'$, em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Ra, Rb, Rc, Re podem também ser um halogéneo como Cl, F, Br, I ou trifluorometil;

R⁴ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do

mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterociclo aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

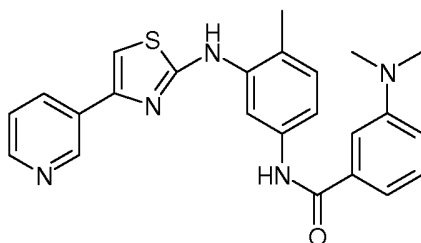
iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contêm um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

Exemplos

088: 3-Dimetilamino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

PE1525200

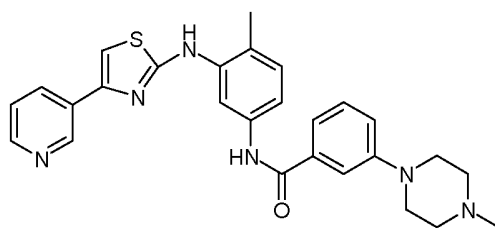
- 80 -



pó bege mp: 197-198 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,32 (s, 3H); 3,03 (s, 6H); 6,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 7,23-7,56 (m, 7H); 8,37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H); 8,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,63 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 10,15 (s, 1H)

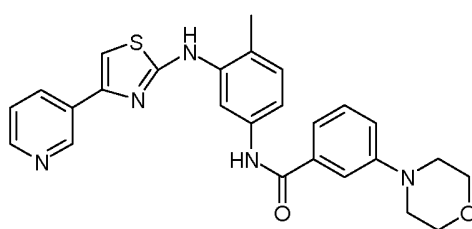
089: 3-(4-Metil-piperazina-1-il)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida



pó bege mp: 274-246 °C

^1H RMN (DMSO- d_6) = 2,23 (s, 3H); 2,24-2,30 (m, 4H); 3,22-3,27 (m, 4H); 7,07-7,20 (m, 2H); 7,36-7,53 (m, 6H); 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 9,44 (s, 1H); 10,12 (s, 1H)

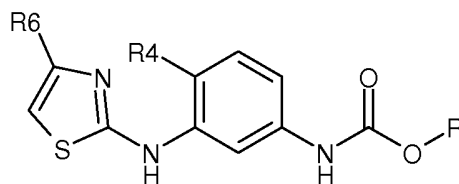
090: N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-morfolina-4-il-benzamida



pó bege mp: 247-248 °C

^1H RMN (CDCl_3) = 1,50 (s, 3H); 3,15-3,18 (m, 4H); 3,79-3,82 (m, 3H); 6,85 (s, 1H); 7,00-7,30 (m, 7H); 7,41 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 8,46 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H); 9,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)

Entre os compostos da fórmula II, a invenção é especificamente materializada pelos compostos em que X é um grupo -OR, que corresponde à família [3-(Tiazol-2-ilamino)-fenil]-carbamato e à seguinte fórmula II-6:



FÓRMULA II-6

em que R é independentemente escolhido de um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

R⁴ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que

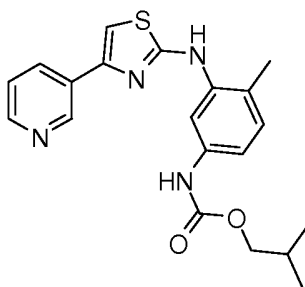
contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterociclo aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

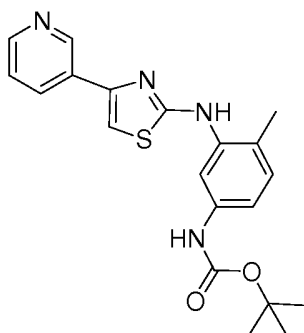
Exemplos

097: [4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-éster isobutílico de ácido carbâmico

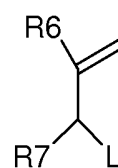
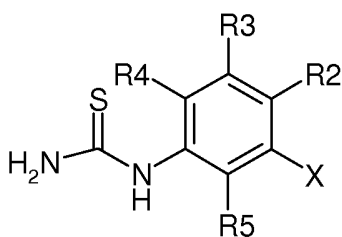


098: 2-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina) fenil-4-(3-

piridil)-tiazol



Numa segunda materialização, a invenção é direccionada para um processo destinado a fabricar um composto da fórmula I acima apresentado. Isto acarreta a condensação de um substrato de fórmula geral 10 com um tioureia do tipo 11.



11 a: X = NH-R1

10

11 b: X = NH₂

11 c: X = NH-PG

11 d: X = NO₂

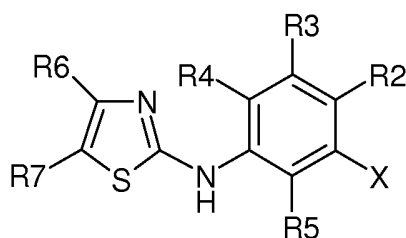
O substituinte "L" na fórmula 10 é um grupo de saída nucleófilo nas reacções de substituição nucleofílica (por exemplo, L pode ser seleccionado de cloro, bromo, iodo,

toluenesulfoniloxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etc., sendo L preferencialmente um grupo bromo).

O grupo R1 na fórmula 11a corresponde ao grupo R1 tal como descrito na fórmula I.

O grupo "PG" na fórmula 11c é um grupo de protecção adequado de um tipo habitualmente utilizado pelo indivíduo especializado na arte.

A reacção de 10 com 1 a-d conduz a um produto tipo tiazol da fórmula **12a-d**.



12 a: X = NH-R1

12 b: X = NH₂

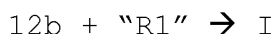
12 c: X = NH-PG

12 d: X = NO₂

A fórmula 12a é igual à fórmula I. Consequentemente, o R1 em 12a corresponde ao R1 na fórmula I.

A fórmula 12b descreve um precursor para compostos da fórmula I com falta do substituinte R1. Consequentemente, numa segunda fase da síntese, o substituinte R1 liga-se ao grupo amina livre em 12b, o que conduz à estrutura completa

materializada pela fórmula I:



A introdução de R1, cuja natureza é descrita na página 3 para a fórmula I geral, é assegurada pelo uso de reacções standard que são devidamente conhecidas pelo indivíduo especializado na arte, como alquilação, acilação, sulfonilação, formação de ureias, etc.

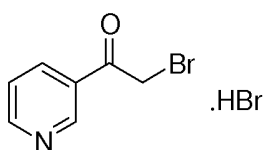
A fórmula 12c descreve um variante N-prottegido do composto 12b. O grupo "PG" na fórmula 12c representa um grupo de protecção do tipo habitualmente utilizado pelo indivíduo especializado na arte. Consequentemente, numa segunda fase da síntese, o grupo PG é clivado de modo a transformar o composto 12c no composto 12b. O composto 12b é subsequentemente avançado para estruturas da fórmula I, tal como pormenorizado acima.

A fórmula 12d descreve um análogo nitro do composto 12b. Numa segunda fase da síntese, o grupo nitro do composto 12d é reduzido por meio de qualquer um dos vários métodos utilizados pelo indivíduo especializado na arte de modo a produzir o correspondente grupo amina, nomeadamente o composto 12b. O composto 12b assim obtido é subsequentemente avançado para estruturas da fórmula I, tal como pormenorizado acima.

Exemplos da síntese do composto

Geral: Todos os químicos usados foram produtos comerciais com grau de reagente. A dimetilformamida (DMF) e o metanol (MeOH) foram do grau anidro comercial, tendo sido usados sem purificação adicional. O diclorometano e o tetrahidrofurano (THF) foram destilados de fresco sob uma corrente de árgon antes do seu uso. A evolução das reacções foi monitorizada por cromatografia em camada fina usando gel de sílica pré-revestido 60F 254 e placas Fluka TLC, que foram visualizadas sob luz UV. As multiplicidades nos espectros RMN do ^1H são indicadas como única (s), única vasta (br s), dupla (d), tripla (t), quádrupla (q) e múltipla (m) e o espectro RMN foram realizados num espectrómetro Bruker de 300 MHz.

3-Bromoacetil-piridina, sal HBr

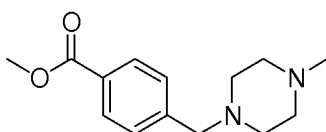


O dibromo (17,2g, 108 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução (0°C) fria de 3-acetilpiridina (12 g, 99 mmol) em ácido acético contendo 33% de HBr (165 ml) sob agitação vigorosa. A mistura vigorosamente agitada foi aquecida até 40 °C durante 2 h e, depois, até 75 °C. Após 2 h a 75 °C, a mistura foi arrefecida e diluída com éter (400 ml) para precipitar o produto, que foi recuperado por filtração e lavado com éter e acetona de modo a obter-se cristais brancos

(100%). Este material pode ser recristalizado a partir de metanol e éter.

IV (puro): 3108, 2047, 2982, 2559, 1709, 1603, 1221, 1035, 798 cm^{-1} - ^1H NMR (DMSO-d^6) δ = 5,09 (s, 2H, CH_2Br); 7,88 (m, 1H, piridil-H); 8,63 (m, 1H, piridil-H); 8,96 (m, 1H, piridil-H); 9,29 (m, 1H, piridil-H).

Metil -[4-(1-N-metil-piperazina)-metil]-benzoato

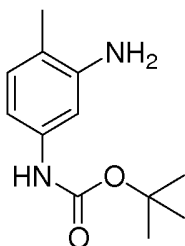


Para metil-4-formil benzoato (4,92 g, 30 mmol) e N-metil-piperazina (3,6 ml, 32 mmol) em acetonitrilo (100 ml), procedeu-se à adição, gota-a-gota, de 2,5 ml de ácido trifluoroacético. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Após a lenta adição de cianoborohidrido de sódio (2 g, 32 mmol), a solução foi deixada sob agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. Adicionou-se, então, água (10 ml) à mistura, que foi adicionalmente acidificada com 1N HCl para pH = 6-7. O acetonitrilo foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa residual foi extraída com éter dietílico (4 × 30 ml). Estes extractos foram descartados. A fase aquosa foi, então, basificada (pH > 12) através da adição da solução aquosa de hidróxido de sódio 2,5N. O produto bruto foi extraído com

acetato de etilo (4 × 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida de modo a produzirem um óleo ligeiramente amarelado que se tornou incolor após a purificação pela destilação de Kugelrohr (190 °C) num produto a 68%.

IV (puro): 3322, 2944, 2802, 1721, 1612, 1457, 1281, 1122, 1012 - ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,27 (s, 3H, NCH₃); 2,44 (m, 8H, 2×NCH₂CH₂N); 3,53 (s, 2H, ArCH₂N); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 7,40 (d, 2H, J= 8,3 Hz, 2×ArH); 7,91 (d, 2H, J= 8,3 Hz, 2×ArH) - ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 45,8 (NCH₃); 51,8 (OCH₃); 52,9 (2×CH₂N); 54,9 (2×CH₂N); 62,4 (ArCH₂N); 128,7 (2×ArC); 129,3 (2×ArC); 143,7 (ArC); 166,7 (ArCO₂CH₃) - MS CI (m/z) (%): 249 (M+1, 100%).

2-Metil-5-tert-butoxicarbonilamina-anilina

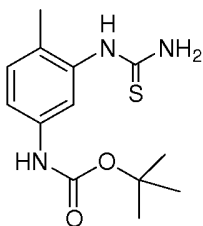


Uma solução de di-tert-butildicarbonato (70 g, 320 mmol) em metanol (200 ml) foi adicionada ao longo de 2 h a uma solução fria (- 10 °C) de 2,4-diaminotolueno (30 g, 245 mmol) e trietilamina (30 ml) em metanol (15 ml). A reacção foi

seguida por cromatografia em camada fina (hexano/acetato de etilo, 3 :1) e suspendida após 4 h através da adição de 50 ml de água. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em 500 ml de acetato de etilo. Esta fase orgânica foi lavada com água (1x150 ml) e salmoura (2x150 ml), secada sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resultante produto sólido castanho claro foi lavado com pequenas quantidades de éter dietílico de modo a produzir cristais esbranquiçados de 2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina-anilina no produto a 67%.

IV (puro): 3359; 3246; 2970; 1719; 1609; 1557; 1173; 1050 cm⁻¹ - ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,50 (s, 9H, tBu); 2,10 (s, 3H, ArCH₃); 3,61 (br s, 2H, NH₂); 6,36 (br s, 1H, NH); 6,51 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 2,3 Hz, ArH); 6,92 (d, 1H, J = 7,9 Hz, ArH); 6,95 (s, 1H, ArH) - ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 16,6 (ArCH₃); 28,3 (C(CH₃)₃); 80,0 (C(CH₃)₃); 105,2 (ArC); 108,6 (ArC); 116,9 (ArC); 130,4 (ArC-CH₃); 137,2 (ArC-NH); 145,0 (ArC-NH₂); 152,8 (COOtBu)
MS ESI (m/z) (%): 223 (M+1), 167 (55, 100%).

N-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina)fenil-tioureia



O cloreto de benzoil (5,64 g, 80 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução devidamente agitada de tiocianato de amónio (3,54 g, 88 mmol) em acetona (50 ml). A mistura foi refluxada durante 15 min e, de seguida, o sal de bromidrato de 2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina-anilina (8,4g, 80 mmol) foi adicionado lentamente gota-a-gota. Após 1 h, a mistura de reacção foi vertida para banho de gelo (350 ml) e o precipitado amarelo claro foi isolado por filtração. Este produto sólido bruto foi, de seguida, refluxado durante 45 min em 70 ml de solução de hidróxido de sódio 2,5 N. A mistura foi arrefecida e basificada com hidróxido de amónio. O precipitado de tioureia bruta foi recuperado por filtração e dissolvido em 150 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (hexano/acetate de etilo, 1 :1) de modo a produzir 63 % de *N*-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina)fenil-tioureia como um sólido branco.

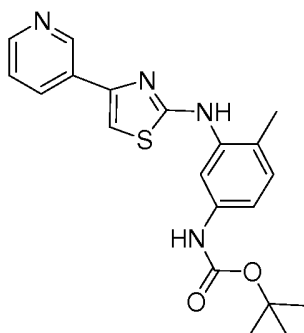
IV (puro): 3437, 3292, 3175, 2983, 1724, 1616, 1522, 1161, 1053 cm⁻¹ - ¹H NMR (DMSO-d⁶) δ = 1,46 (s, 9H, tBu); 2,10 (s, 3H, ArCH₃); 3,60 (br s, 2H, NH₂); 7,10 (d, 1H, *J* = 8,29 Hz, ArH); 7,25 (d, 1H, *J* = 2,23 Hz, ArH); 7,28 (d, 1H, *J* = 2,63 Hz, ArH); 9,20 (s, 1H, ArNH); 9,31 (s, 1H, ArNH) - ¹³C NMR (DMSO-d⁶) δ = 25,1 (ArCH₃); 28,1 (C(CH₃)₃); 78,9 (C(CH₃)₃); 116,6 (ArC); 117,5 (ArC); 128,0 (ArC); 130,4 (ArC-CH₃); 136,5 (ArC-NH); 137,9 (ArC-NH); 152,7 (COOtBu); 181,4 (C=S) -

PE1525200

- 92 -

MS CI(m/z): 282 (M+1, 100%); 248 (33); 226 (55); 182 (99);
148 (133); 93 (188).

**2-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamino)fenil-4-(3-piridil)-
tiazol**

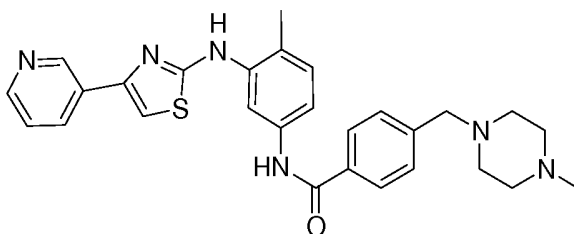


Uma mistura de 3-bromoacetil-piridina, sal HBr (0,81g, 2,85 mmol), *N*-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina)fenil-tiourea (0,8g, 2,85 mmol) e KHCO_3 (~0,4g) em etanol (40 ml) foi aquecida a 75 °C durante 20 h. A mistura foi arrefecida, filtrada (eliminação de KHCO_3) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CHCl_3 (40 ml) e lavado com solução aquosa saturada de hidrogénio de sódio e com água. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação cromatográfica em coluna do resíduo (hexano / acetato de etilo, 1 :1) produziu o tiazol pretendido no produto a 70% como um sólido laranja

IV (puro): 3380, 2985, 2942, 1748, 1447, 1374, 1239, 1047, 938 - ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1,53 (s, 9H, tBu); 2,28 (s, 3H,

ArCH₃); 6,65 (s, 1H, tiazol-H); 6,89 (s, 1H); 6,99 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz); 7,12 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,35 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, 4,9 Hz); 8,03 (s, 1H); 8,19 (dt, 1H, J = 1,9 Hz, 7,9 Hz); 8,54 (br s, 1H, NH); 9,09 (s, 1H, NH) - ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 18,02 (ArCH₃); 29,2 (C(CH₃)₃); 81,3 (C(CH₃)₃); 104,2 (tiazol-C); 111,6; 115,2; 123,9; 124,3; 131,4; 132,1; 134,4; 139,5; 148,2; 149,1; 149,3; 153,6; 167,3 (C=O) - MS CI (m/z) (%): 383 (M+1, 100%); 339 (43); 327 (55); 309 (73); 283 (99); 71 (311).

**2-(2-metil-5-amino) fenil-4-(3-piridil)-
tiazol**



2-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina)fenil-4-(3-piridil)-tiazol (0,40g, 1,2 mmol) foi dissolvido em 10 ml de TFA / CH₂Cl₂ a 20%. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e, de seguida, foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio 1N, secada sobre MgSO₄ e concentrada de modo a produzir **2-(2-metil-5-amina) fenil-4-(3-piridil)-tiazol** como um produto sólido no produto a 95%. Este produto bruto foi usado

directamente na etapa seguinte.

Uma solução 2M de alumínio de trimetil em tolueno (2,75 ml) foi adicionada gota-a-gota a uma solução fria (0° C) de 2-(2-metil-5-amina)fenil-4-(3-piridil)-tiazol (0,42 g, 1,5 mmol) em diclorometano anidro (10 ml) sob atmosfera de árgon. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Uma solução de metil-4-(1-N-metil-piperazina)-benzoato metílico (0,45 g, 1,8 mmol) em diclorometano anidro (1 ml) foi adicionada lentamente e mistura resultante foi aquecida no refluxo durante 5 h. A mistura foi arrefecida para 0°C e refrigerada por adição gota-a-gota de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4N (3 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (3×20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3×20 ml) e secada sobre MgSO₄ anidro. (2-(2-metil-5-amino)fenil-4-(3-piridil)-tiazol) é obtido em 72% após purificação por cromatografia de coluna (diclorometano / metanol, 3 :1)

IV (puro): 3318, 2926, 1647, 1610, 1535, 1492, 1282, 1207, 1160, 1011, 843 - ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,31 (br s, 6H, ArCH₃+NCH₃); 2,50 (br s, 8H, 2×NCH₂CH₂N); 3,56 (s, 2H, ArCH₂N); 6,89 (s, 1H, tiazolH); 7,21-7,38 (m, 4H); 7,45 (m, 2H); 7,85 (d, 2H, J = 8,3Hz); 8,03 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,52 (br s, 1H); 9,09 (s, 1H, NH) - ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 17,8 (ArCH₃); 46,2 (NCH₃); 53,3 (NCH₂); 55,3 (NCH₂); 62,8 (ArCH₂N); 99,9 (tiazol-C); 112,5; 123,9; 125,2; 127,5; 129,6; 131,6;

133,7; 134,0; 137,6; 139,3; 142,9; 148,8; 149,1; 166,2 (C=O); 166,7 (thiazolC-NH) - MS CI (m / z) (%): 499 (M+H, 100%); 455 (43); 430 (68); 401 (97); 374 (124); 309 (189); 283 (215); 235 (263); 121 (377); 99 (399).

Numa terceira materialização, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que abrange um composto, tal como apresentado acima.

Um tal medicamento pode assumir a forma de uma composição farmacêutica adaptada para administração oral, que pode ser formulada usando portadores farmacêuticamente aceitáveis devidamente conhecidos na arte em dosagens habituais. Tais portadores permitem que as composições farmacêuticas sejam formuladas como comprimidos, pílulas, drageias, cápsulas, líquidos, geles, xaropes, preparados e suspensões e afins, para ingestão pelo doente. Além dos ingredientes activos, estas composições farmacêuticas podem conter portadores adequados farmacêuticamente aceitáveis, incluindo excipientes e auxiliares, o que facilita o processamento dos compostos activos em preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. Pode obter pormenores adicionais acerca da formulação e administração, consulte a mais recente edição da Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

A composição da invenção pode também assumir a forma de uma composição cosmética farmacêutica para administração tópica.

Tais composições podem apresentar-se sob a forma de um gel, pasta, pomada, creme, loção ou soluções de suspensão líquida aquosas, aquosas-alcoólicas ou oleosas ou dispersões do tipo loção ou soro ou geles anídricos ou lipofílicos ou emulsões de consistência líquida ou semi-sólida do tipo leite, obtidas por dispersão de uma fase gorda numa fase aquosa ou vice-versa, ou de suspensões ou emulsões de consistência suave ou semi-sólida do tipo creme ou gel ou, em alternativa, de micro-emulsões, de micro-cápsulas, de micro-partículas ou de dispersões vesiculares para o tipo iónico e / ou não-iónico. Estas composições são preparadas de acordo com os métodos padrão.

A composição de acordo com a invenção inclui qualquer ingrediente habitualmente utilizado na dermatologia e cosmética. Pode incluir pelo menos um ingrediente seleccionado a partir de agentes gelificantes hidrófilos ou lipofílicos, agentes activos hidrófilos ou lipofílicos, conservantes, emolientes, polímeros de intensificação da viscosidade, humidificantes, surfactantes, conservantes, antioxidantes, solventes e excipientes, antioxidantes, solventes, perfumes, excipientes, agentes de despistagem, bactericidas, absorventes de odor e substâncias de coloração.

Quanto aos óleos que podem ser utilizados na invenção, os óleos minerais (parafina líquida), óleos vegetais (fracção

líquida de manteiga de shea, óleo de girassol), óleos de origem animal, óleos sintéticos, óleos de silicone (ciclometicona) e óleos fluorados podem ser mencionados. Os álcoois gordos, os ácidos gordos (ácido esteárico) e as ceras (parafina, carnaúba, cera de abelha) podem ser igualmente utilizados como substâncias gordas.

Quanto aos emulsionantes que podem ser utilizados na invenção, o estearato de glicerol, o polisorbato 60 e a mistura de PEG-6 / PEG-32 / estearato de glicol são contemplados.

Relativamente aos agentes gelificantes hidrófilos, os polímeros de carboxivinilo (carbómero), os copolímeros acrílicos como os copolímeros de acrilato / alquilacrilato, as poliacrilamidas, os polisacarídeos como hidroxipropilcelulose, as argilas e as gomas naturais podem ser mencionados e, como agentes gelificantes lipofílicos, as argilas modificadas como as bentonas, os sais metálicos de ácidos gordos como os estearatos de alumínio e a sílica hidrófoba ou, em alternativa, a etilcelulose e o polietileno podem ser mencionados.

Quanto aos agentes hidrófilos activos, proteínas ou hidrolisados de proteínas, aminoácidos, polióis, ureia, alantoína, açúcares e derivados do açúcar, vitaminas, amido e extractos de plantas, sobretudo os do Aloé vera, podem ser utilizados.

Quanto aos agentes lipofílicos activos, retinol (vitamina A) e os seus derivados, tocoferol (vitamina E) e os seus derivados, ácidos gordos essenciais, ceramidas e óleos essenciais podem ser utilizados. Estes agentes adicionam características extra de hidratação ou amaciamento da pele quando empregues.

Por outro lado, é possível incluir um surfactante na composição de modo a assegurar uma penetração mais profunda do composto com capacidade de eliminação dos mastócitos, como o inibidor da tirosina cinase, de preferência um inibidor do c-kit.

Entre os ingredientes contemplados, a invenção abrange agentes intensificadores da penetração seleccionados, por exemplo, do grupo composto por óleo mineral, água, etanol, triacetina, glicerina e propilenoglicol; agentes de coesão seleccionados, por exemplo, do grupo composto por poliisobuteno, acetato de polivinilo e álcool polivinílico, e agentes espessantes.

Os métodos químicos de intensificação da absorção tópica dos fármacos são devidamente conhecidos na arte. Por exemplo, os compostos com propriedades de intensificação da penetração incluem o sulfato lauril de sódio (Dugard, P. H. e Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of

Human Epidermis: An Electrometric Study," J. Invest. Dermatol., V.60, p. 263-69, 1973), o óxido amino laurílico (Johnson et. al., US 4.411.893), a azona (Rajadhyaksha, patentes norte-americanas n.º US 4.405.616 e 3.989.816) e o sulfóxido decilmetílico (Sekura, D. L. e Scala, J., "The Percutaneous Absorption of Alkylmethyl Sulfides", Pharmacology of the Skin, Advances In Biology of Skin, (Appleton-Century Craft) V. 12, p. 257-69, 1972). Observou-se que o aumento da polaridade do grupo principal nas moléculas anfotéricas aumenta as suas propriedades de intensificação da penetração, mas em prejuízo do aumento das propriedades de irritação da pele (Cooper, E. R. e Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physiochemical Aspects", Surfactant Science Series, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) p. 195-210, 1987).

Uma segunda classe de intensificadores químicos é, geralmente, referida como co-solventes. Estes materiais são absorvidos por via tópica de forma relativamente fácil e, através de uma diversidade de mecanismos, asseguram a intensificação da permeação no caso de alguns fármacos. O etanol (Gale et. al., Pat. norte-americana n.º 4.615.699 e Campbell et. al., Pat. norte-americana n.º 4.460.372 e 4.379.454), o dimetilssulfóxido (US 3.740.420 e 3.743.727 e US 4.575.515) e os derivados da glicerina (US 4.322.433) são alguns exemplos de compostos que mostraram uma capacidade de intensificação da absorção de diversos compostos.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ser usadas para a administração com uma formulação aerosolizada com o propósito de alcançar zonas do tracto respiratório de um doente.

Os dispositivos e as metodologias de administração de quantidades aerosolizadas da formulação de um fármaco são descritos na patente norte-americana n.º US 5.906.202. As formulações são, preferencialmente, soluções como, por exemplo, soluções aquosas, soluções etanóicas, soluções aquosas / etanóicas, soluções salinas, suspensões coloidais e suspensões microcristalinas. Por exemplo, as partículas aerosolizadas incluem o ingrediente activo acima mencionado e um portador (por ex., um fármaco respiratório farmacologicamente activo e o portador) que são formados ao forçar a saída da formulação através de um bocal, bocal esse que assume de preferência a forma de uma membrana porosa flexível. As partículas são de um tamanho que é suficientemente pequeno para que, quando são forçadas, as partículas permanecem suspensas no ar por um período de tempo suficiente, de tal modo que o doente consegue inalar as partículas para os seus pulmões.

A invenção abrange os sistemas descritos na patente norte-americana n.º US 5.556.611:

- sistemas de gás líquido (um gás liquefeito é utilizado como gás propulsor (por ex., FCHC de ponto de ebulição baixo ou

propano, butano) num recipiente sob pressão),
- aerossol de suspensão (as partículas da substância activa são suspensas como forma na fase propulsora líquida),
- sistema de gás pressurizado (um gás comprimido como nitrogénio, dióxido de carbono, monóxido de dinitrogénio, ar, é utilizado).

Assim, de acordo com a invenção, a preparação farmacêutica é elaborada de modo a que a substância activa seja dissolvida ou dispersada num meio não-tóxico adequado e que a dita solução ou dispersão seja atomizada para um aerossol, ou seja, distribuída extremamente fina num gás transportador. Isto é tecnicamente possível na forma de, por exemplo, *packs* de gás propulsor em aerossol, aerossóis em bomba ou outros dispositivos conhecidos *per se* para a nebulização líquida e a atomização sólida que permitem, especificamente, uma dosagem individual exacta.

Consequentemente, a invenção é também direccionada para dispositivos de aerossol que abrangem o composto tal como definido acima e uma tal formulação, de preferência com válvulas de dose calibrada.

As composições farmacêuticas da invenção podem também destinar-se a uma administração intranasal.

Neste ponto, os portadores farmacêuticamente aceitáveis para administração do composto nas superfícies das mucosas nasais serão prontamente apreciados pelo artesão comum. Estes

portadores são descritos no Remington's Pharmaceutical Sciences" 16.^a edição, 1980, Ed. By Arthur Osol, cuja divulgação foi incorporada por presente documento como referência.

A selecção dos portadores apropriados depende do tipo específico de administração que é contemplado. Para a administração através do tracto respiratório superior, a composição pode ser formulada numa solução como, por ex., água ou solução salina isotónica, tamponada ou não tamponada, ou como uma suspensão, para a administração intranasal, sob a forma de gotas ou de um nebulizador. Tais soluções ou suspensões são, preferencialmente, isotónicas relativamente às secreções nasais e com o mesmo pH, a variar aproximadamente, por ex., de pH 4,0 a pH 7,4 ou de pH 6,0 a pH 7,0. Os tampões devem ser fisiologicamente compatíveis e incluir, à guisa de exemplo, tampões de fosfato. Por exemplo, um descongestionante nasal representativo é descrito como sendo tamponado para um pH aproximado de 6,2 (Remington, Id. at página 1445). Como é evidente, o artesão comum consegue determinar prontamente um teor adequado em solução salina e um pH para um portador aquoso inócuo para administração nasal e / ou no tracto respiratório superior.

Os portadores intranasais comuns incluem geles, cremes, pastas ou pomadas nasais com uma viscosidade de, por ex., cerca de 10 a cerca de 3000 cps, ou cerca de 2500 a cerca de

6500 cps, ou superior, e podem também ser utilizados de modo a assegurarem um contacto mais sustentado com as superfícies das mucosas nasais. Tais formulações viscosas portadoras podem basear-se, à guisa de exemplo, em alquilceluloses e / ou outros portadores biocompatíveis de alta viscosidade devidamente conhecidos da arte (ver, por ex., Remington supra-citado). Uma alquilcelulose preferida é, por ex., a metilcelulose numa concentração que varia de cerca de 5 a cerca de 1000 ou mais mg por cada 100 ml do portador. Uma concentração mais preferida de metilcelulose é, à guisa de exemplo, de cerca de 25 a cerca de mg por cada 100 ml do portador.

Outros ingredientes, como os conhecidos da arte conservantes, corantes, lubrificantes ou óleos minerais ou vegetais viscosos, perfumes, extractos de plantas naturais ou sintéticos como óleos aromáticos, e humidificantes e intensificadores da viscosidade como, por ex., glicerol, podem ser também incluídos para conferir à formulação uma viscosidade adicional, retenção da humidade e uma textura e odor agradáveis. Para a administração nasal de soluções ou suspensões de acordo com a invenção, existem disponíveis na arte dispositivos variados para a geração de gotas, pingos e nebulizadores.

Um dispensador de dosagem unitária pré-medida, incluindo um conta-gotas ou um nebulizador com uma solução ou suspensão

para administração como gotas ou um nebulizador, é preparado contendo uma ou mais doses do fármaco a ser administrado e é um outro objecto da invenção. A invenção também inclui um *kit* que contém uma ou mais doses unitárias desidratadas do composto, juntamente com quaisquer sais e / ou agentes de tampão, conservantes e corantes necessários e como os demais, prontos para a preparação de uma solução ou suspensão através da adição da quantidade adequada de água.

Um outro aspecto da invenção é direccionado para o uso do dito composto para o fabrico de um medicamento. Por outras palavras, a invenção abrange um método para o tratamento de uma doença relacionada com a transdução desregulada do c-kit que inclui a administração de uma quantidade eficaz de um composto, tal como definido acima, para um mamífero que necessite de um tal tratamento.

Mais especificamente, a invenção tem por propósito um método destinado ao tratamento de uma doença seleccionada entre as doenças auto-imunes, doenças alérgicas, perda óssea, cancros como a leucemia e o tumor estromal gastrointestinal humano (TEGH), angiogénese tumoral, doenças inflamatórias, doença inflamatória do intestino (DII), cistite intersticial, mastocitose, doenças infecciosas, distúrbios metabólicos, fibrose, diabetes e distúrbios do SNC que abrange a administração de uma quantidade eficaz do composto acima descrito para um mamífero que necessite de um tal tratamento.

Os compostos acima descritos são úteis para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças relacionadas com a transdução desregulada do c-kit incluindo, mas não limitadas a:

- doenças neoplásicas como mastocitose, mastocitoma canino, tumor estromal gastrointestinal humano ("TEGH"), cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de não pequenas células, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia mielógena crónica, carcinomas colorectais, carcinomas gástricos, tumores estromais gastrointestinais, cancros testiculares, glioblastomas, tumores sólidos e astrocitomas,
- angiogénese tumoral;
- doenças metabólicas como diabetes mellitus e as respectivas complicações crónicas; obesidade; diabetes tipo II; hiperlipidemias e dislipidemias; aterosclerose; hipertensão; e doenças cardiovasculares;
- doenças alérgicas como asma, rinite alérgica, sinusite alérgica, síndrome anafiláctico, urticária, angioedema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulite cutânea necrotizante, inflamação cutânea por picada de insecto e infestação sanguínea por parasita sugador;
- cistite intersticial;
- perda óssea (osteoporose);

- doenças inflamatórias como artrite reumatóide, conjuntivite, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite úrica e outras patologias artríticas;
- doenças auto-imunes como esclerose múltipla, psoríase, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn, artrite reumatóide e poliartrite, escleroderma local e sistémico, lúpus eritematoso sistémico, lúpus eritematoso discóide, lúpus cutâneo, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjogren, panarterite nodosa, enteropatia auto-imune bem como glomerulonefrite proliferativa;
- doença enxerto versus hospedeiro ou rejeição do enxerto em qualquer transplante de órgão incluindo rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e medula óssea;
- outras doenças auto-imunes abrangidas pela invenção, hepatite crónica activa e síndrome de fadiga crónica;
- patologias bolhosas subepidérmicas com bolhas como pênfigo;
- vasculite;
- doenças associadas a uma disfunção dos melanócitos como a hipermelanose resultante da disfunção dos melanócitos e incluindo lentiginose, lentigo solar e senil, melanose de Dubreuilh, sinais, bem como melanomas malignos. Neste ponto, a invenção abrange o uso de compostos acima definidos para o fabrico de um medicamento ou de uma composição cosmética para o branqueamento da pele humana;

- distúrbios do SNC como distúrbios psiquiátricos, enxaqueca, dor, perda de memória e degenerescência das células nervosas. Mais especificamente, o método de acordo com a invenção é útil para o tratamento dos seguintes distúrbios: depressão incluindo distúrbio distímico, distúrbio ciclotímico, depressão bipolar, depressão grave ou "melancólica", depressão atípica, depressão refractária, depressão sazonal, anorexia, bulimia, síndrome pré-menstrual, síndrome pós-menopausa, outros síndromas como abrandamento mental e perda de concentração, preocupações pessimistas, agitação, auto-depreciação, diminuição da libido, dor incluindo dor aguda, dor no pós-operatório, dor crônica, dor nociceptiva, dor cancerosa, dor neuropática, síndromas dolorosos psicogênicos, distúrbios de ansiedade incluindo ansiedade associada a hiperventilação e arritmias cardíacas, distúrbios fóbicos, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de *stress* pós-traumático, distúrbio de *stress* agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, emergências psiquiátricas como ataques de pânico, incluindo psicose, distúrbios delirantes, distúrbios de conversão, fobias, mania, delírio, episódios dissociativos incluindo amnésia dissociativa, fuga dissociativa e distúrbio de identidade dissociativa, despersonalização, catatonia, convulsões, emergências psiquiátricas graves incluindo comportamento suicida, auto-negligência, comportamento

- violento ou agressivo, traumatismo, personalidade *borderline*, e psicose aguda, esquizofrenia incluindo esquizofrenia paranóica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica e esquizofrenia indeferenciada;
- doenças neurodegenerativas incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, doenças do prião, Doença do Neurónio Motor (DNM) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA);
 - distúrbios relacionadas com o uso de substâncias ilegais tal como referidos no presente documento mas não limitados a adição de drogas, abuso de drogas, habituação de drogas, síndrome de abstinência e overdose;
 - isquemia cerebral;
 - fibrose;
 - distrofia muscular de Duchenne.

Relativamente à mastocitose, a invenção contempla o uso dos compostos, tal como definido acima, para o tratamento de diferentes categorias que podem ser classificadas do modo de seguida indicado:

A categoria I é composta por duas subcategorias (IA e IB). A categoria IA é constituída por doenças nas quais a infiltração de mastócitos está estritamente localizada na pele. Esta categoria representa a forma mais frequente da doença e inclui: i) urticária pigmentosa, a forma mais comum

de mastocitose cutânea, observada sobretudo em crianças, ii) mastocitose cutânea difusa, iii) mastocitoma solitário e iv) alguns subtipos raros como mastocitose bolhosa, eritrodérmica e por telangiectasia. Estas formas caracterizam-se pelo seu excelente prognóstico com remissões espontâneas em crianças e uma evolução muito lenta em adultos. A sobrevida a longo prazo desta forma da doença é geralmente comparável com a da população normal e a tradução por uma outra forma de mastocitose é rara. A categoria IB é representada pela doença sistémica indolente (SM) com ou sem envolvimento cutâneo. Estas formas são muito mais habituais nos adultos do que nas crianças. A evolução da doença é habitualmente indolente, mas, por vezes, podem ocorrer sinais de mastocitose agressiva ou maligna, o que provoca uma função orgânica insuficiente progressiva.

A categoria II inclui mastocitoses com um distúrbio hematológico associado, como um síndrome mieloproliferativo ou mielodisplástico ou leucemia aguda. Estas mastocitoses malignas não envolvem, geralmente, a pele. A progressão da doença depende, regra geral, do tipo de distúrbio hematológico associado que condiciona o prognóstico.

A categoria III é representada pela mastocitose sistémica agressiva na qual a infiltração massiva de múltiplos órgãos por mastócitos anómalos é comum. Nos doentes que apresentam

este tipo de evolução clínica aguda, as características do sangue periférico sugestivas de um distúrbio mieloproliferativo são mais proeminentes. A progressão da doença pode ser extremamente rápida, semelhante à da leucemia aguda, ou alguns doentes podem mostrar um tempo de sobrevivência mais longo.

Por último, a **categoria IV** de mastocitoses inclui a leucemia de mastócitos, caracterizada pela presença de mastócitos circulantes e de mastócitos progenitores que representam mais de 10% dos glóbulos brancos. Esta entidade representa, provavelmente, o tipo mais raro de leucemia nos seres humanos e tem um prognóstico muito fraco, semelhante à variante de progressão rápida da mastocitose maligna. A leucemia de mastócitos pode ocorrer *de novo* ou como fase terminal da urticária pigmentosa ou mastocitose sistémica.

A invenção também contempla o método descrito para o tratamento das infecções bacterianas recorrentes, infecções que ressurgem após períodos assintomáticos como a cistite bacteriana. Mais especificamente, a invenção pode ser posta em prática para o tratamento das infecções por bactérias expressoras de FimH como as enterobactérias Gram-negativas, incluindo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobactor freundii* e *Salmonella typhimurium*.

Neste método para o tratamento de infecções bacterianas, é de

interesse a administração separada, sequencial ou concomitante de pelo menos um antibiótico seleccionado, a bacitracina, as cefalosporinas, as penicilinas, os aminoglicósidos, as tetraciclinas, as estreptomicinas e os antibióticos macrólidos, como a eritromicina; as fluoroquinolonas, a actinomicina, as sulfonamidas e o trimetoprim.

Numa materialização preferida, a invenção é direccionada para um método destinado ao tratamento de doenças neoplásicas como mastocitose, mastocitoma canino, tumor estromal gastrointestinal humano ("TEGH"), cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de não pequenas células, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia mielógena crónica, carcinomas colorectais, carcinomas gástricos, tumores estromais gastrointestinais, cancros testiculares, glioblastomas e astrocitomas, que abrange a administração de um composto, tal como definido no presente documento, aos seres humanos ou mamíferos, especialmente cães e gatos, que necessitem de um tal tratamento.

Numa outra materialização preferida, a invenção é direccionada para um método destinado ao tratamento de doenças alérgicas como asma, rinite alérgica, sinusite alérgica, síndrome anafiláctico, urticária, angioedema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, eritema nodoso,

eritema multiforme, venulite cutânea necrotizante, inflamação cutânea por picada de insecto e infestação sanguínea por parasita sugador, que abrange a administração de um composto, tal como definido no presente documento, aos seres humanos ou mamíferos, especialmente cães e gatos, que necessitem de um tal tratamento.

Em mais uma outra materialização preferida, a invenção é direccionada para um método destinado ao tratamento de doenças inflamatórias como artrite reumatóide, conjuntivite, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite úrica e outras patologias artríticas, que abrange a administração de um composto, tal como definido no presente documento, aos seres humanos que necessitem de um tal tratamento.

Em mais uma outra materialização preferida, a invenção é direccionada para um método destinado ao tratamento de doenças auto-imunes como esclerose múltipla, psoríase, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn, artrite reumatóide e poliartrite, escleroderma local e sistémico, lúpus eritematoso sistémico, lúpus eritematoso discóide, lúpus cutâneo, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjogren, panarterite nodosa, enteropatia auto-imune, bem como glomerulonefrite proliferativa, que abrange a administração de um composto, tal como definido no presente documento, aos seres humanos que necessitem de um tal tratamento.

Em mais uma outra materialização preferida, a invenção é direccionada para um método destinado ao tratamento de doença enxerto *versus* hospedeiro ou rejeição do enxerto em qualquer transplante de órgão incluindo rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e medula óssea, que abrange a administração de um composto, tal como definido no presente documento, aos seres humanos que necessitem de um tal tratamento.

Exemplo 1: ensaios *in vitro* de inibição da TC

• Procedimento

Foram realizadas experiências utilizando um domínio intracelular purificado do c-kit expresso no baculovírus. A estimativa da actividade da cinase foi avaliada pela fosforilação da tirosina que contém o péptido alvo estimado pelo ensaio ELISA estabelecido.

• Resultados das experiências em compostos testados

O resultado na Tabela 1 mostra a potente acção inibitória da actividade catalítica do c-kit com uma $CI_{50} < 10 \mu M$. Experiências adicionais (não mostradas) indicam que pelo menos um composto actua como um perfeito concorrente competitivo da ATP.

Tabela 1:

Compostos	Resultados do ensaio de inibição <i>in vitro</i>
-----------	--

	c-kit CI50 (M)
066; 074; 078; 084; 012; 016; 073; 021; 088; 023; 025; 047; 048; 055; 049; 026; 087; 075; 089; 051; 082; 090; 060; 085; 052; 053; 096	<10 M

Exemplo 2: ensaios ex vivo de inibição da TC

• **Procedimentos**

○ **Ensaio do C-Kit WT e C-Kit (JM) mutado**

Ensaios de proliferação

As células foram lavadas duas vezes em PBS antes da colocação em placas em células de 5×10^4 por poço de placas com 96 poços em triplicado e estimuladas com ou sem factores de crescimento hematopoiético (FCH). Após 2 dias de cultura, procedeu-se à adição de 37 Bq (1,78 Tbq / mmol) de timidina [3H] (Amersham Life Science, RU) durante 6 horas. As células foram colhidas e filtradas através de filtros com fibra de vidro e a incorporação da timidina [3H] foi medida num contador de cintilação. Para o ensaio de proliferação, todos os fármacos foram preparados como soluções-mãe de 20mM em DMSO e conservadas a -80°C . As diluições frescas no PBS foram feitas antes de cada experiência. Fármacos dissolvidos em DMSO foram adicionados no início da cultura. As culturas de controlo foram feitas com correspondentes diluições de DMSO. Os resultados são

representados em percentagem tomando a proliferação sem inibidor como 100%.

Células

Kit murino e kit humano Ba/F3, mkit 27 Ba/F3 (eliminação por justamembrana) derivam de células murinas linfóides proB Ba/F3 dependentes da IL-3. As linhagens celulares FMA3 e P815 são células de mastocitoma que expressam formas endógenas mutadas do Kit, ou seja, eliminação de estrutura na região murina de codificação da justamembrana dos codões receptores 573 a 579. A linhagem leucémica humana MC HMC-1 expressa mutações JM-V560G;

Ensaio de imunoprecipitação e análise com técnica de "western blotting"

Para cada ensaio, 5,106 células Ba/F3 e células derivadas da linhagem Ba/F3 com diversas mutações do c-kit foram lisadas e imunoprecipitadas conforme descrito (Beslu *et al.*, 1996), à exceção das células que foram estimuladas com 250 ng / ml de rmKL. Os lisatos celulares foram imunoprecipitados com um KIT de coelho imuno-soro anti-murino, dirigido contra o domínio citoplasmático do KIT (Rottapel *et al.*, 1991). O "Western blot" foi hibridizado com o anticorpo anti-fosfotirosina 4G10 (UBI) ou com o KIT de coelho imuno-soro anti-murino ou com diferentes anticorpos (descritos no parágrafo dos anticorpos). A membrana foi, então, incubada com anticorpo IgG de cabra anti-ratinho HRP-conjugado ou com anticorpo de cabra anti-coelho HRP-conjugado (Immunotech). As proteínas de interesse foram, então, visualizadas por incubação com o

reagente ECL (Amersham).

• **Resultados das experiências**

Os resultados das experiências no caso dos diversos compostos de acordo com a invenção utilizando os protocolos acima descritos são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2:

Alvo	CI50 (M)	Compostos
c-Kit WT	CI50 < 10 M	002; 005; 006; 007; 008; 009; 010; 012; 017; 019; 020; 021; 023; 024; 025; 026; 028; 029; 030; 032; 042; 043; 045; 047; 048; 049; 050; 051; 052; 053; 054; 055; 056; 057; 059; 060; 061; 062; 063; 064; 065; 066; 067; 072; 073; 074; 075; 077; 078; 079; 080; 081; 082; 083; 084; 085; 086; 087; 088; 089; 090; 092; 093; 094; 095; 096; 097; 106; 105; 104; 103; 128; 129; 130; 131; 117; 110; 116; 124; 108; 122; 111; 113; 118; 107;
c-Kit JM 27	CI50 < 1 M	028; 074; 029; 009; 012; 073; 020; 042; 061; 065; 088; 025; 048; 049; 050; 089; 051; 082; 090; 083; 059; 052; 053; 066; 103; 067; 104; 078; 079; 105; 081; 084; 030; 010; 021; 043; 054; 062; 106; 023; 024; 064; 047; 055; 026; 087; 075; 085; 005; 077; 092; 060; 032; 017; 063; 093; 094; 095; 086; 093; 096; 108; 117; 122; 008; 080; 111; 118; 113; 007;

		072; 019; 056; 057; 107; 097;
--	--	-------------------------------

Exemplo 3: actividade in vivo**• Procedimentos**

- o TEGH

células: As células Ba / F3 foram transferidas pelo gene do c-kit com a mutação 27 (modelo de TEGH). As Ba / F3 que expressam o gene mutado do c-kit proliferam prontamente na ausência de IL3 ou SCF e são tumorigénicas em ratinhos sem timo.

Protocolo:

Os ratinhos foram irradiados com D-1 (5Gy)

As células tumorais (10^6) foram enxertadas subcutaneamente no Do

O tamanho do tumor foi diariamente medido a partir do D14

O número de ratinhos sobreviventes foi diariamente estimado

Neste modelo experimental, o tamanho do tumor no D14 é de cerca de 20 mm^3

Os ratinhos tratados receberam *per os* duas vezes a dose de 100 mg/kg de um composto da fórmula II-3 durante 5 dias (de D26 a D30).

- o Artrite reumatóide

Os ratinhos foram previamente tratados com o composto da fórmula II-3 (2 x, 12.5 mg/kg) durante dois dias (dia-2, dia -1) antes da indução de artrite. A artrite foi induzida por

injecção ip de 150 ul de soros nos dias 0 e 2. O tratamento com o composto (2x, 12,5 mg/kg) foi continuado durante 14 dias. Os ratinhos de controlo foram injectados com PBS a 1% antes da indução da artrite e durante o curso da doença. A pontuação da artrite e da espessura do tornozelo foi avaliada durante 15 dias. Pontuação da artrite: Soma das pontuações de cada membro (0 nenhuma doença; 1 ligeiro inchaço da pata ou de apenas alguns dedos; 2 inflamação nítida da articulação; 3 inflamação grave de articulação) pontuação máxima=12. A Tabela 3A e a Tabela 3B mostram o número de ratinhos usados neste estudo. Procedeu-se à realização de dois conjuntos de experiências com diferentes números de ratinho, um com 4 ratinhos e o outro com 8 ratinhos.

Tabela 3 A

Ratinhos tratados	C57Bl/6
2x 12,5 mg /Kg	6

Tabela 3 B

Controlos	C57Bl/6
2X PBS a 1%	6

Histologia

No final da experiência, os membros posteriores foram recolhidos. A pele do membro foi retirada e os membros foram

subsequentemente fixados em Paraformaldeído a 2%.

• **Resultados das experiências**

o TEGH

Os ratinhos tratados (com um composto da fórmula II-3) mostram uma redução significativa do tamanho do tumor no D30 e DJ33 em comparação com o controle.

Quando administrado *per os*, um composto testado da fórmula II-3 mostra uma actividade antitumoral significativa contra as células tumorais que expressam 27 do c-kit.

o AR

Um composto da fórmula II-3 demonstrou uma actividade significativa no modelo de ratinho *in vivo* de artrite. Os resultados são mostrados nas figuras 1, 2, 3, 4.

Legendas das figuras

Figura 1: Efeito do composto nas experiências com transferência de soro, Protocolo, tratamento ip diário com o composto (2x 12,5 mg/kg) e nos dias -2 e -1, conjunto da experiência com 4 ratinhos (T: tratados, C: controle)

Figura 2: Efeito do composto nas experiências com transferência de soro, Protocolo, tratamento ip diário com o composto (2x 12,5 mg/kg) e nos dias -2 e -1, conjunto da experiência com 4 ratinhos (T: tratados, C: controle)

Figura 3: Efeito do composto nas experiências com transferência de soro, Protocolo, tratamento ip diário com o

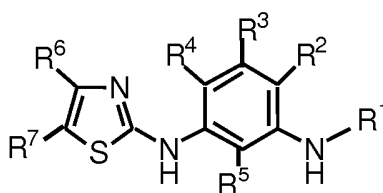
composto (2x 12,5 mg/kg) e nos dias -2 e -1, conjunto da experiência com 8 ratinhos (T: tratados, C: controlo)

Figura 4: Efeito do composto nas experiências com transferência de soro, Protocolo, tratamento ip diário com o composto (2x 12,5 mg/kg) e nos dias -2 e -1, conjunto da experiência com 8 ratinhos (T: tratados, C: controlo)

Lisboa, 27 de Dezembro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



FÓRMULA I

em que R¹ é:

- a) um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;
- b) um arilo substituído por um grupo alquilo ou arilo substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;
- c) um grupo -CO-NH-R, -CO-R, -CO-OR ou -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo, sendo R'' escolhido de um grupo arilo, heteroarilo e cicloalquilo, opcionalmente substituído por pelo menos um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com funcionalidade pendente de azoto básico;

R² é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R³ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁴ é hidrogéneo, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁵ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como

halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi,

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

e R⁷ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi.

iv) H, um halogéneo seleccionado de I, F, Cl ou Br; NH₂, NO₂ ou SO₂-R, em que R é um grupo alquilo linear ou ramificado

que contém um ou mais grupos entre 1 a 10 átomos de carbono e opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e / ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

1

- 4-Dietilaminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-morfolina-4-ilmetil-benzamida,
- 4-Dipropilaminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piperidina-1-ilmetil-benzamida,
- 3-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-Hidroximetil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-Amino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 2-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-Iodo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-(3-{4-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-fenil}-ureido)-éster etílico de ácido benzóico,

- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-benzamida,
- 4-[3-(4-Bromo-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- {4-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-benzil}-éster tert-butílico de ácido carbâmico,
- 4-Hidroxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-[(Diisopropilamino)-metil]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(3-tiofeno-2-il-ureído)-benzamida,
- 4-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- Tiofeno-2-ácido sulfônico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico,
- 4-Iodo-ácido benzenossulfônico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-pirrolidina-1-ilmetil-benzamida,
- 3-Metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,

- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida,
- 4-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureidometil]-benzamida,
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureído]-benzamida,
- 4-[3-(2-Iodo-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureído]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida,
- 2-Fluoro-ácido benzenossulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico,
- 3-Fluoro-ácido benzenossulfónico 4-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster fenílico,
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- N-[4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- N-[3-([2,4']Bitiazolil-2'-ilamino)-4-metil-fenil]-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-pirazina-2-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- N-[4-Cloro-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-

(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida

- N-{3-[4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-benzamida
- N-{3-[4-(2,5-Dimetil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- N-{3-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- 3-Bromo-4-metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 3,5-Dibromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piperidina-1-ilmetil-benzamida
- N-{3-[4-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- N-{3-[4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- N-{3-[4-(2-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-2-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Ciano-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

- 1-(2-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia
- 1-(2-Cloro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia
- 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia
- 1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-p-tolil-ureia
- 3-Bromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-(tiofeno-2-sulfonilamino)-benzamida
- 3-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piridina-4-il-benzamida
- 4-Dimetilamino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 2-Fluoro-5-metil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-tert-Butil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Isopropoxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- Benzo[1,3]dioxol-5-ácido carboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-

(2-morfolina-4-il-etoxi)-benzamida

- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-piridina-4-il-benzamida
- 3-Ciano-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 2-Fluoro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida
- 4-Aminometil-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 3-Metoxi-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-(4-Metil-piperazina-1-il)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- Bifenil-3-ácido carboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida
- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida
- 2,6-Dicloro-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida
- 3,5-Dibromo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 3-Fluoro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida
- 2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-

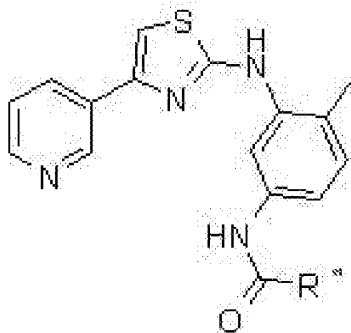
[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide

- N-{3-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamide
- 3-Bromo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- 3-Cloro-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-4-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- N-{3-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamide
- 4-[1-(4-Metil-piperazina-1-il)-etil]-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- 4-(1-Metoxi-etil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- N-{4-Metil-3-[4-(5-metil-piridina-3-il)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamide
- 3-Iodo-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- 3,5-Dibromo-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-4-[(3-morfolina-4-il-propilamino)-metil]-benzamide
- 3-Dimetilamino-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamide
- 3-(4-Metil-piperazina-1-il)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-

il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

- N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-morfolina-4-il-benzamida
- Ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida
- 5-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenilcarbamoil]-éster etílico de ácido pentanóico
- 1-Metil-ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida
- 4-tert-Butil-ácido ciclohexanocarboxílico [4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-amida
- [4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-éster isobutílico de ácido carbâmico
- 2-(2-metil-5-tert-butoxicarbonilamina)fenil-4-(3-piridil)-tiazol

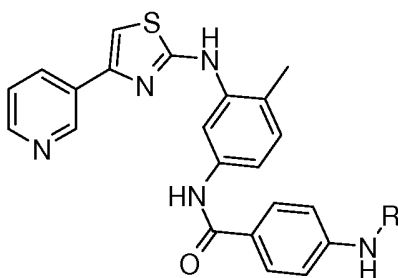
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 da seguinte fórmula:



em que R'' é seleccionado de um grupo cicloalquilo, arilo or

heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 da seguinte fórmula:

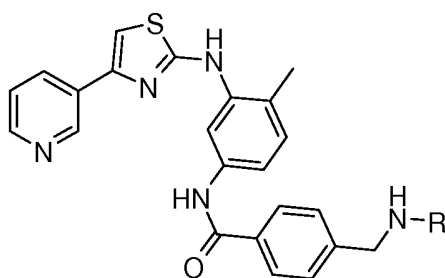


em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo,

nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo sulfonil ou um grupo $-SO_2-R$ em que R é H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo $-CO-R$ ou um grupo $-CO-NRR'$, em que R e R' são escolhidos independentemente de H, um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 da seguinte fórmula:



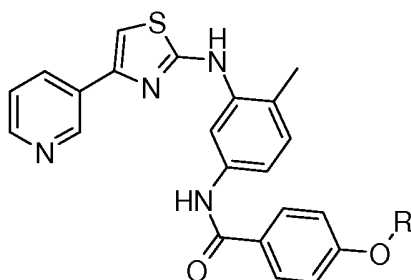
em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma

funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo sulfonil ou um grupo $-SO_2-R$ em que R é H ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

ou um grupo $-CO-R$ ou um grupo $-CO-NRR'$, em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 da seguinte fórmula:



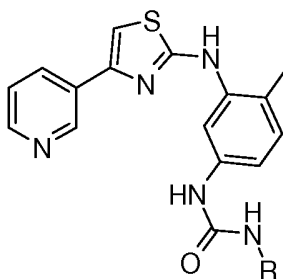
em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F e/ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico;

um grupo sulfonil ou um grupo -SO₂-R em que R é H ou um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo -CO-R ou um grupo -CO-NRR', em que R e R' são escolhidos independentemente de H ou

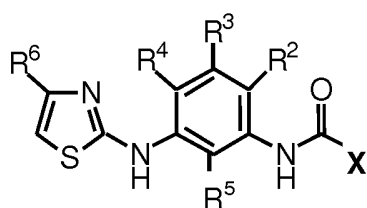
um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 da seguinte fórmula:



em que R é H ou um grupo orgânico que pode ser seleccionado, por exemplo, de um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, um halogéneo) ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula II:



FÓRMULA II

em que X é R'' ou NRR' e em que R e R' são escolhidos independentemente de um grupo arilo, heteroarilo ou cicloalquilo opcionalmente substituídos por, pelo menos, um heteroátomo como, por exemplo, um halogéneo escolhido de F, I, Cl e Br e apresentando opcionalmente uma funcionalidade pendente de azoto básico; ou um grupo arilo, heteroarilo, alquilo e cicloalquilo substituído por um grupo arilo, heteroarilo, alquilo ou cicloalquilo opcionalmente substituído por, pelo menos, um heteroátomo como, por exemplo, um halogéneo escolhido de F, I, Cl e Br e apresentando opcionalmente uma funcionalidade pendente de azoto básico, R'' é seleccionado de um grupo cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído por um heteroátomo, nomeadamente um halogéneo seleccionado de I, Cl, Br e F ou com uma funcionalidade pendente de azoto básico.

R² é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou

ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R³ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁴ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁵ é hidrogénio, halogéneo ou um grupo alquilo linear ou ramificado que contém entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo ou alcóxi;

R⁶ é um dos seguintes:

(i) um grupo arilo como fenilo ou uma variante substituída do mesmo que apresenta qualquer combinação, em qualquer posição de anel, de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(ii) um grupo heteroarilo como um grupo 2, 3 ou 4-piridil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, grupos alquilos que contêm entre 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo e alcóxi;

(iii) um grupo heterocíclico aromático com anel de cinco membros como, por exemplo, 2-tienil, 3-tienil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, que pode apresentar adicionalmente qualquer combinação de um ou mais substituintes como halogéneo, um grupo alquilo que contém entre 1 a 10 átomos de

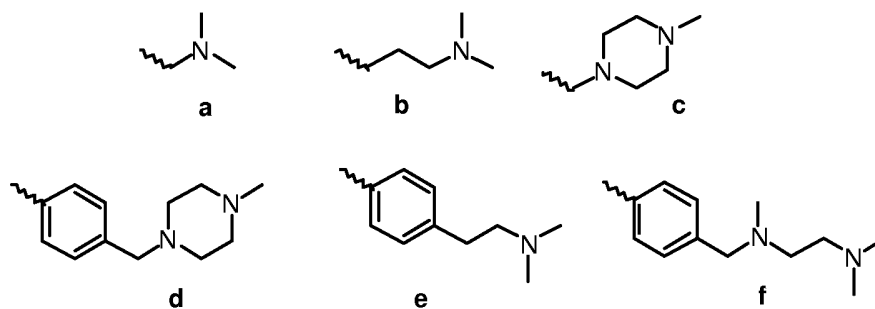
carbono, trifluorometilo e alcóxi.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8 seleccionado de:

- 1-(4-Metoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-(4-Bromo-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia,
- 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureia,
- 4-{3-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureído}-éster etílico de ácido benzóico,
- 1-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-3-tiofeno-2-il-ureia,
- 1-Ciclohexil-1-(N-Ciclohexil-formamida)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-(2-Iodo-fenil)-1-(N-(2-Iodo-fenil)-formamida)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- 1-(2-Iodo-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,

- 1-(4-Difluorometoxi-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,
- e 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-ureia,

10. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que X é um grupo alquilo, arilo ou heteroarilo substituído com uma funcionalidade pendente de azoto básico representado, por exemplo, pelas estruturas **a** a **f** abaixo apresentadas, em que a linha ondulada corresponde ao ponto de ligação à estrutura nuclear da fórmula **II**:



11. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que X é grupo **d** e R^6 é um grupo 3-piridil.

12. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que X é grupo **d** e R^4 é um grupo metilo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que X é

grupo **d** e R² e/ou R³ e / ou R⁵ é H.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que R⁶ é um grupo 3-piridil e R⁴ é um grupo metilo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que R⁶ é um grupo 3-piridil e R² e / ou R³ e / ou R⁵ é H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que R² e / ou R³ e / ou R⁵ é H e R⁴ é um grupo metilo.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que R² e / ou R³ e / ou R⁵ é H, R⁴ é um grupo metilo e R⁶ é um grupo 3-piridil.

18. Composto de acordo com a reivindicação 8, que é:

4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

4-(4-metil-piperazina-1-il)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-4-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida ou

N-{3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]}-4-metil-fenil-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzamida.

19. Composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 que inclui adicionalmente um portador farmacêuticamente aceitável.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20 formulada como comprimidos, pílulas, drageias, cápsulas, líquidos, geles, xaropes, preparados e suspensões.

22. Composição cosmética para administração tópica que inclui um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18.

23. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18 para fabricar um medicamento.

24. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18 para fabricar um medicamento para o tratamento de doenças neoplásicas como mastocitose, mastocitoma canino, tumor estromal gastrointestinal humano ("TEGH"), cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de não pequenas células, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia mielógena crónica, carcinomas colorectais, carcinomas gástricos, tumores estromais gastrointestinais, cancros testiculares, glioblastomas e astrocitomas.

25. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1

a 18 para fabricar um medicamento para o tratamento de doenças alérgicas como asma, rinite alérgica, sinusite alérgica, síndrome anafilático, urticária, angioedema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulite cutânea necrotizante, inflamação cutânea por picada de insecto e infestação sanguínea por parasita sugador.

26. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18 para fabricar um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias como artrite reumatóide, conjuntivite, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite úrica e outras patologias artríticas.

27. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18 para fabricar um medicamento para o tratamento de doenças auto-imunes como esclerose múltipla, psoríase, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn, artrite reumatóide e poliartrite, escleroderma local e sistémico, lúpus eritematoso sistémico, lúpus eritematoso discóide, lúpus cutâneo, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjogren, panarterite nodosa, enteropatia auto-imune bem como glomerulonefrite proliferativa.

28. Uso de um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 18 para fabricar um medicamento para o tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro ou rejeição do enxerto em qualquer

PE1525200

- 24 -

transplante de órgão incluindo rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e medula óssea.

Lisboa, 27 de Dezembro de 2007

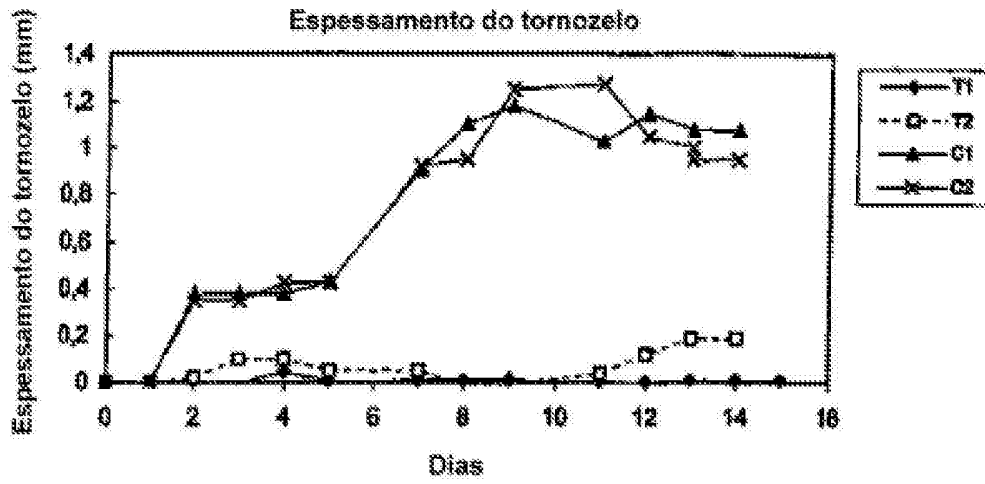


FIGURA 1

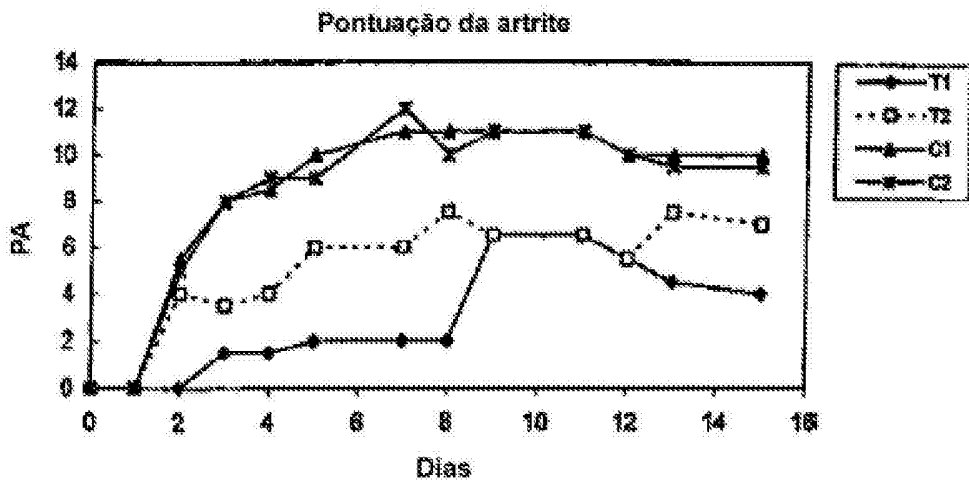


FIGURA 2

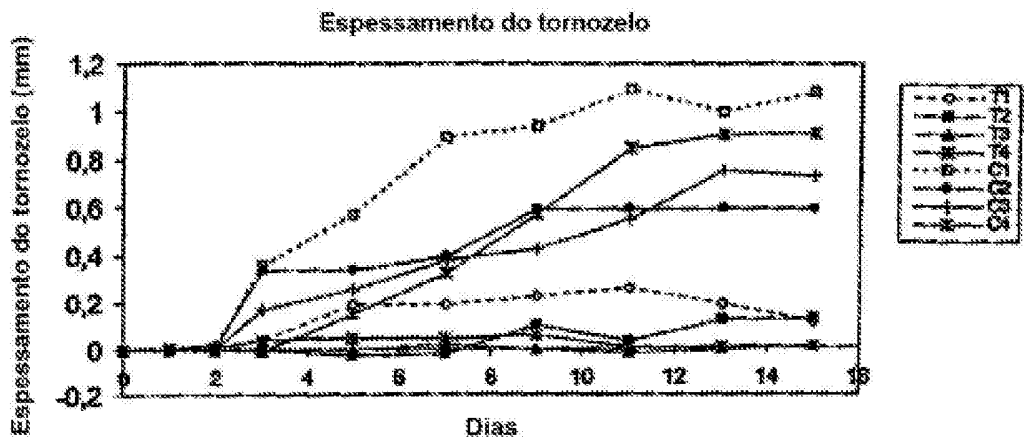


FIGURA 3

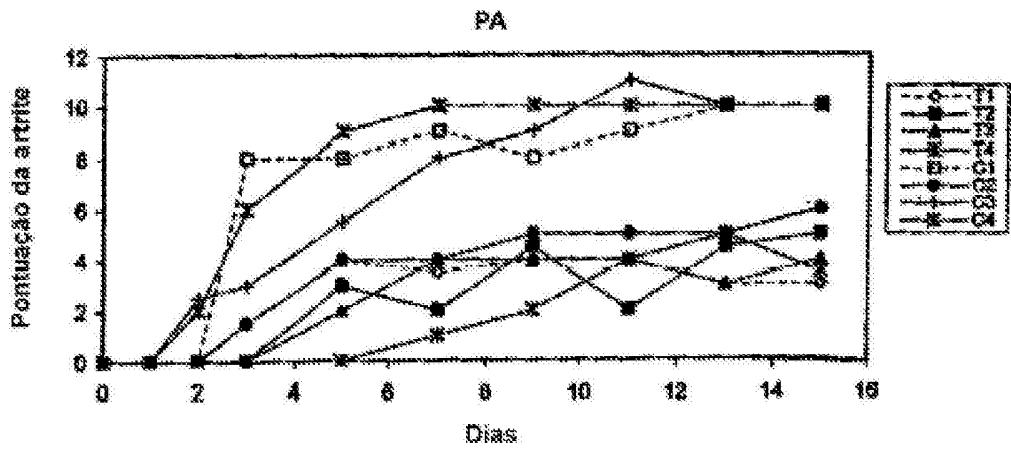


FIGURA 4