



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0912541-8 B1



(22) Data do Depósito: 04/05/2009

(45) Data de Concessão: 11/05/2021

(54) Título: COMPOSTO DE BENZENO SULFONAMIDA TIAZOL, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; C07D 417/14; A61P 35/00; A61K 31/506; A61K 31/5377; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/05/2008 US 61/050,744.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): JERRY LEROY ADAMS; SCOTT HOWARD DICKERSON; NEIL W. JOHNSON; KEVIN KUNTZ; KIMBERLY PETROV; JEFFREY M. RALPH; TARA RENAE RHEAULT; GREGORY SCHAAF; JOHN STELLWAGEN; XINRONG TIAN; DAVID EDWARD UEHLING; ALEX GREGORY WATERSON; BRIAN WILSON; GEORGE ADJABENG; KEITH HORNBERGER.

(86) Pedido PCT: PCT US2009042682 de 04/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/137391 de 12/11/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/11/2010

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM NEOPLASMA SUSCETÍVEL EM UM MAMÍFERO, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO A presente invenção proporciona compostos de tiazol sulfonamida e oxazol sulfonamida, composições contendo os mesmos, e também processos para a preparação e métodos para uso dos mesmos como agentes farmacêuticos.

**“COMPOSTO DE BENZENO SULFONAMIDA TIAZOL,
SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO”.**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a compostos de benzeno sulfonamida tiazol e oxazol, composições contendo os mesmos, e também a processos para a preparação e métodos de usar referidos compostos e composições.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Ambos, receptores tirosina quinases e serina/treonina quinases, têm sido implicados em vias de sinalização celular que controlam a função, divisão, crescimento, diferenciação, e morte celular (apoptose) por meio de fosforilação reversível dos grupos hidroxila de radicais tirosina ou serina e treonina, respectivamente, em proteínas. Na transdução de sinal, por exemplo, sinais extracelulares são transduzidos via ativação de receptores de membrana, sendo que a amplificação e propagação valem-se de uma coreografia complexa de cascatas de fosforilação de proteína e de eventos de desfosforilação de proteína para evitar sinalização descontrolada. Estas vias de sinalização são altamente reguladas, frequentemente por vias de quinase complexas e interconectadas em que cada quinase pode ser regulada, ela própria, por uma ou mais outras quinases e proteína fosfatases. A importância biológica destes sistemas finamente sintonizados é tal que uma variedade de desordens proliferativas de células tem sido relacionada a defeitos em uma ou mais das diversas vias de sinalização celular mediadas por tirosina ou serina/treonina quinases.

[003] Receptores tirosina quinase (RTKs) catalisam a fosforilação de determinados radicais de aminoácidos em várias proteínas, incluindo elas próprias, que regem o crescimento, proliferação e diferenciação celular.

[004] A jusante das diversas RTKs encontram-se várias vias de

sinalização, entre as elas encontra-se a via de Ras-Raf-MEK-ERK quinase. Compreende-se correntemente que a ativação de proteínas Ras GTPase em resposta a fatores de crescimento, hormônios, citocinas, etc. estimula a fosforilação e ativação de Raf quinases. Estas quinases fosforilam e ativam então as proteínas quinases intracelulares MEK1 e MEK2, que, por sua vez fosforilam e ativam outras proteínas quinases, ERK1 e 2. Esta via de sinalização, também conhecida como a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPKs, *mitogen activated protein kinases*) ou cascata citoplasmática, media respostas celulares para sinais de crescimento. A função derradeira disto consiste em ligar a atividade de receptor na membrana celular com modificação de alvos citoplasmáticos ou nucleares que governam a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Foram identificadas mutações em várias Ras GTPases e a B-Raf quinase que podem levar à ativação sustentada e constitutiva da via MAPK, resultando por fim em divisão e sobrevivência celular incrementada. Como uma consequência disto, estas mutações têm sido fortemente relacionadas com o estabelecimento, desenvolvimento, e progressão de uma ampla faixa de cânceres humanos. O papel biológico das Raf quinases, e especificamente aquele de B-Raf, na transdução de sinal é descrita em Davies, H., *et al.*, *Nature* (2002) 9:1-6; Garnett, M.J. & Marais, R., *Cancer Cell* (2004) 6:313-319; Zebisch, A. & Troppmair, J., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63:1314-1330; Midgley, R.S. & Kerr, D.J., *Crit. Rev. Onc/Hematol.* (2002) 44:109-120; Smith, R.A., *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.* (2006) 6:1071-1089; e Downward, J., *Nat. Rev. Cancer* (2003) 3:11-22.

[005] Mutações naturalmente ocorrentes da B-Raf quinase que ativam a via de sinalização MAPK foram encontradas em um grande percentual de melanomas humanos (Davies (2002) *supra*) e cânceres da tireóide (Cohen *et al J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-627 e Kimura *et al Cancer Res.* (2003) 63(7) 1454-1457), e também em

frequências menores, mas ainda significativas, nos seguintes:

adenocarcinoma de Barret (Garnett *et al.*, *Cancer Cell* (2004) 6 313-319 e Sommerer *et al Oncogene* (2004) 23(2) 554-558), carcinomas do trato biliar (Zebisch *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63 1314-1330), câncer de mama (Davies (2002) *supra*), câncer cervical (Moreno-Bueno *et al Clin. Cancer Res.* (2006) 12(12) 3865-3866), colangiocarcinoma (Tannapfel *et al Gut* (2003) 52(5) 706-712),

tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas e ependimomas (Knobbe *et al Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004) 108(6) 467-470, Davies (2002) *supra*, e Garnett *et al.*, *Cancer Cell* (2004) *supra*) e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central),

câncer colorretal, incluindo carcinoma de colo do intestino grosso (Yuen *et al Cancer Res.* (2002) 62(22) 6451-6455, Davies (2002) *supra* e Zebisch *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006),

câncer gástrico (Lee *et al Oncogene* (2003) 22(44) 6942-6945),

carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (Cohen *et al J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-627 e Weber *et al Oncogene* (2003) 22(30) 4757-4759),

cânceres hematológicos incluindo leucemias (Garnett *et al.*, *Cancer Cell* (2004) *supra*, particularmente leucemia linfoblástica aguda (Garnett *et al.*, *Cancer Cell* (2004) *supra* e Gustafsson *et al Leukemia* (2005) 19(2) 310-312), leucemia mielógena aguda (LMA) (Lee *et al Leukemia* (2004) 18(1) 170-172, e Christiansen *et al Leukemia* (2005) 19(12) 2232-2240), síndromes mielodisplásicas (Christiansen *et al Leukemia* (2005) *supra*) e leucemia mielógena crônica (Mizuchi *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2005) 326(3) 645-651); linfoma de Hodgkin (Figl *et al Arch. Dermatol.* (2007) 143(4) 495-499), linfoma não-

Hodgkin (Lee *et al Br. J. Cancer* (2003) 89(10) 1958-1960), leucemia megacarioblástica (Eychene *et al Oncogene* (1995) 10(6) 1159-1165) e mieloma múltiplo (Ng *et al Br. J. Haematol.* (2003) 123(4) 637-645), carcinoma hepatocelular (Garnett *et al., Cancer Cell* (2004), câncer do pulmão (Brose *et al Cancer Res.* (2002) 62(23) 6997-7000, Cohen *et al J. Nat. Cancer Inst.* (2003) *supra* e Davies (2002) *supra*), incluindo câncer do pulmão de pequenas células (Pardo *et al EMBO J.* (2006) 25(13) 3078-3088) e câncer do pulmão não-pequenas células (Davies (2002) *supra*), câncer ovariano (Russell & McCluggage *J. Pathol.* (2004) 203(2) 617-619 e Davies (2002) *supr*), câncer endometrial (Garnett *et al., Cancer Cell* (2004) *supra*, e Moreno-Bueno *et al Clin. Cancer Res.* (2006) *supra*), câncer pancreático (Ishimura *et al Cancer Lett.* (2003) 199(2) 169-173), adenoma pituitário (De Martino *et al J. Endocrinol. Invest.* (2007) 30(1) RC1-3), câncer da próstata (Cho *et al Int. J. Cancer* (2006) 119(8) 1858-1862), câncer renal (Nagy *et al Int. J. Cancer* (2003) 106(6) 980-981), sarcoma (Davies (2002) *supra*), e cânceres de pele (Rodriguez-Viciano *et al Science* (2006) 311(5765) 1287-1290 e Davies (2002) *supra*).

[006] A superexpressão de c-Raf tem sido relacionada com AML [n.t.: leucemia mielóide aguda] (Zebisch *et al., Cancer Res.* (2006) 66(7) 3401-3408, e Zebisch (*Cell. Mol. Life Sci.* (2006)) e eritroleucemia (Zebisch *et la., Cell. Mol. Life Sci.* (2006).

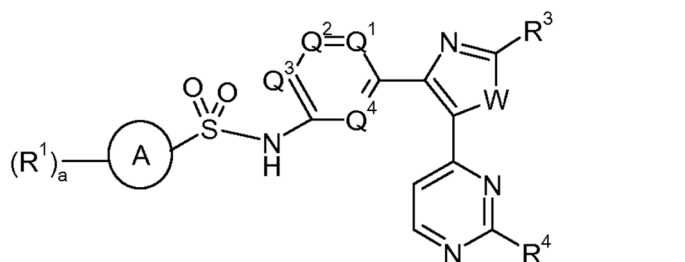
[007] Em virtude do papel desempenhado pelas quinases da família Raf nestes cânceres, e de estudos exploratórios com uma faixa de agentes preclínicos e terapêuticos, incluindo um objetivado seletivamente para a

inibição da atividade de B-Raf quinase (King A.J., *et al.*, (2006) *Cancer Res.* 66:11100-11105), é geralmente aceito que inibidores de uma ou mais quinases da família Raf serão úteis para o tratamento de referidos cânceres ou outra condição associada com Raf quinase.

[008] Mutações de B-Raf também tem sido implicada em outras condições, incluindo síndrome cárdio-fásico-cutânea (Rodriguez-Viciano *et al Science* (2006) 311(5765) 1287-1290) e doença do rim policístico (Nagao *et al Kidney Int.* (2003) 63(2) 427-437).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] Em um primeiro aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I):



sendo que:

a é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^1 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre halo, alquila, haloalquila, $-OR^6$, $-CO_2R^6$, $-NR^6R^7$, e $-CN$;

[010] Anel A é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclo com de 5 a 6 membros e heteroarila com de 5 a 6 membros, sendo que referido heterociclo e referido heteroarila apresentam, cada um, 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S;

cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, $C-R^2$ ou N, sendo que não mais do que um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N;

cada R^2 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre halo, alquila, haloalquila, e $-OR^6$;

W é selecionado dentre -O- e -S-;

R^3 é selecionado dentre H, alquila, haloalquil-, -alquilen-OH, - NR^6R^7 , - C_{3-6} cicloalquila, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-NH₂, e Het;

sendo que referido R^3 C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo,

C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, OH, O- C_{1-3} alquila, oxo, S(C_{1-3} alquila), SO₂, NH₂, N(H) C_{1-3} alquila e N(C_{1-3} alquila)₂;

Het é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo,

C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquilen-O- C_{1-3} alquila, OH,

C_{1-3} alquilen-OH, oxo, SO₂(C_{1-3} alquila), C_{1-3} alquilen-SO₂(C_{1-3} alquila), NH₂, N(H) C_{1-3} alquila, N(C_{1-3} alquila)₂, CN, e -CH₂CN;

R^4 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, alquenila, -OR⁶, -R⁵-OR⁶, -R⁵-CO₂R⁶, -R⁵-SO₂R⁶, -R⁵-Het, -R⁵-C(O)-Het, -N(H)R⁸, -N(CH₃)R⁸, e -R⁵-NR⁶R⁷; cada R⁵ é igual ou diferente e é independentemente C_{1-4} alquilen;

cada R⁶ e cada R⁷ é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre H, alquila, haloalquila, -C(O)-alquila, e -C(O)-cicloalquila;

R⁸ é selecionado dentre H, alquila (opcionalmente substituído por -OH), haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, -R⁵- C_{3-6} cicloalquila, Het², -R⁵-Het², -R⁵-OR⁶, -R⁵-O-R⁵-OR⁶, -R⁵-C(O)₂R⁶, -R⁵-C(O)NR⁶R⁷, -R⁵-N(H)C(O)-R⁶, -R⁵-N(H)C(O)-R⁵-OR⁶, -R⁵-N(H)C(O)₂-R⁶, -R⁵-NR⁶R⁷, -R⁵-S(O)₂R⁶, -R⁵-CN, e -R⁵-N(H)S(O)₂R⁶;

sendo que referido R⁸ C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo,

C₁₋₃alquila, haloC₁₋₃alquila, OH, O-C₁₋₃alquila, oxo, S(C₁₋₃alquila), SO₂(C₁₋₃alquila), NH₂, N(H)C₁₋₃alquila e N(C₁₋₃alquila)₂, e N(H)SO₂C₁₋₃alquila; e

Het² é um heterociclo com de 4 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 C₁₋₃alquila ou 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C₁₋₃alquila, haloC₁₋₃alquila, O-C₁₋₃alquila,

C₁₋₃alquileno-O-C₁₋₃alquila, OH, C₁₋₃alquileno-OH, oxo, SO₂(C₁₋₃alquila),

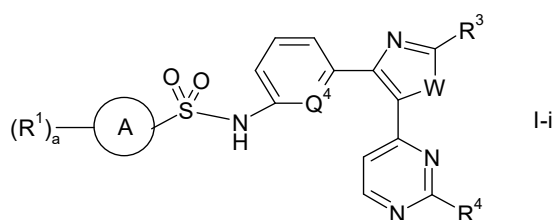
C₁₋₃alquileno-SO₂(C₁₋₃alquila), NH₂, N(H)C₁₋₃alquila, N(C₁₋₃alquila)₂,

N(H)SO₂C₁₋₃alquila, C(O)(C₁₋₃alquila), CO₂(C₁₋₄alquila), CN, e -CH₂CN;

e R⁹ e R¹⁰ são selecionados independentemente dentre H e alquila,

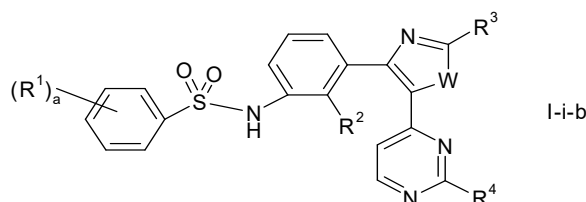
e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[011] Em um segundo aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-i)



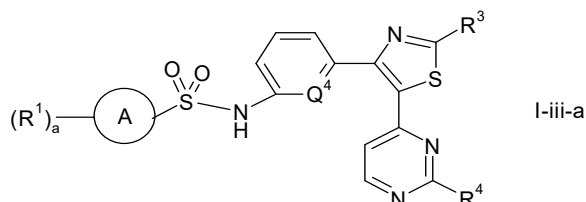
sendo que Q⁴ é CH ou C-R² e todas as outras variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[012] Em um terceiro aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-i-b)



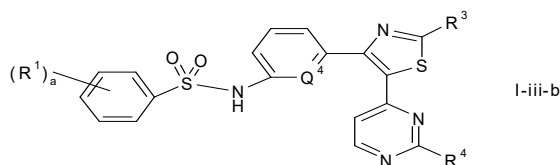
sendo que todas as variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[013] Em um quarto aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-iii-a)



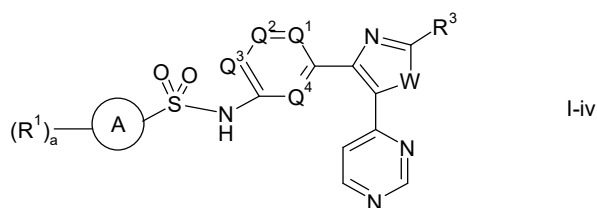
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[014] Em um quinto aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-iii- b)



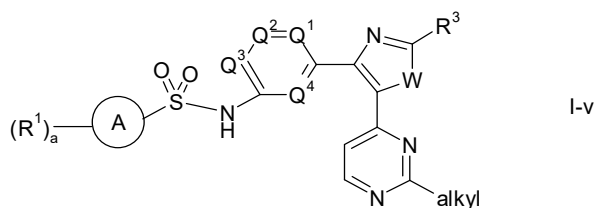
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[015] Em um sexto aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-iv):



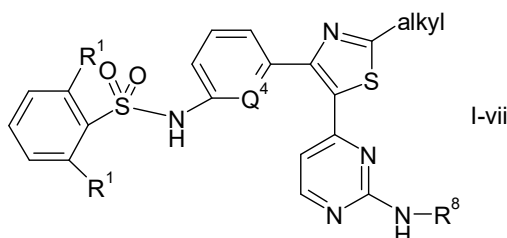
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[016] Em um sétimo aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-v):



sendo que Q^4 é CH ou C- R^2 e todas as outras variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

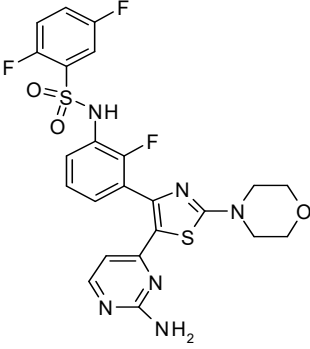
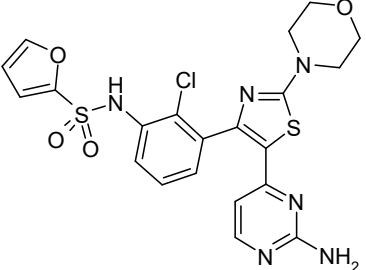
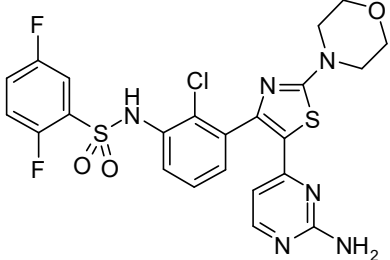
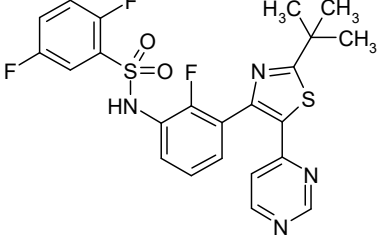
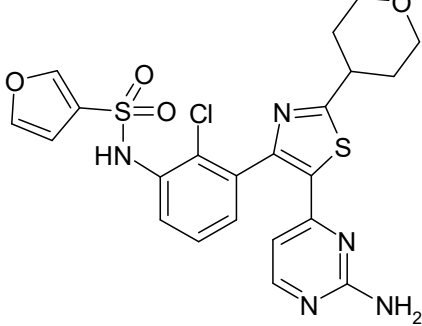
[017] Em um oitavo aspecto da presente invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I-vii):

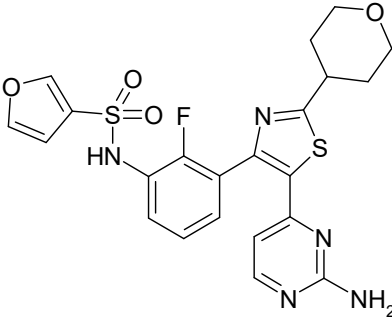


sendo que Q^4 é CH ou C- R^2 , e todas as variáveis são como definido acima, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[018] Em um nono aspecto da presente invenção, proporciona-se um composto selecionado dentre:

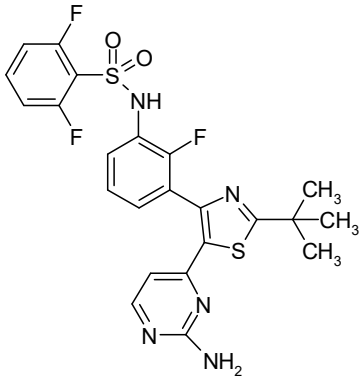
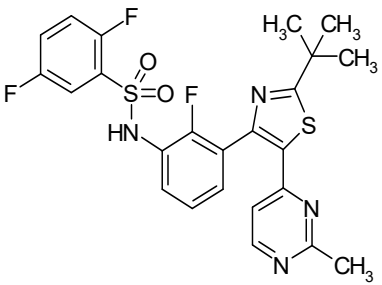
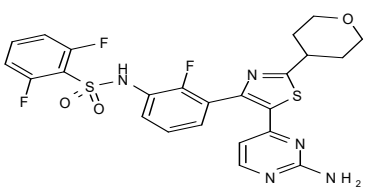
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,	

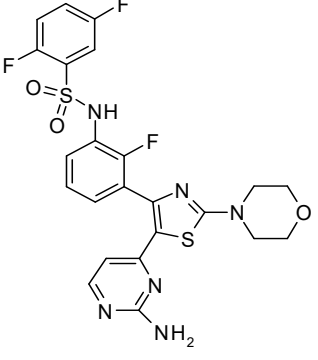
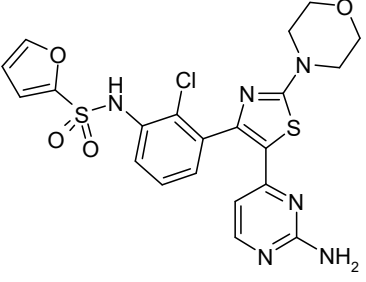
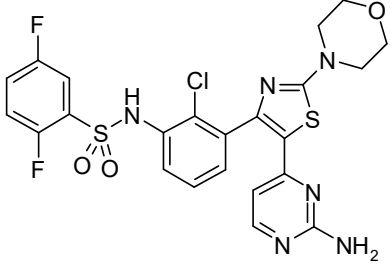
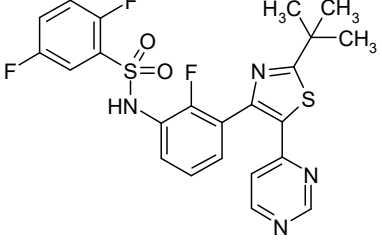
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-chlorofenil}-2-furanosulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida, e	
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida	
<u>N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida</u>	

<u>N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida</u>	

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[019] E, mais particularmente, proporciona-se um composto selecionado dentre:

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,	

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida,	
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida, e	
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida	

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[020] Em um décimo aspecto da presente invenção, proporciona-se um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

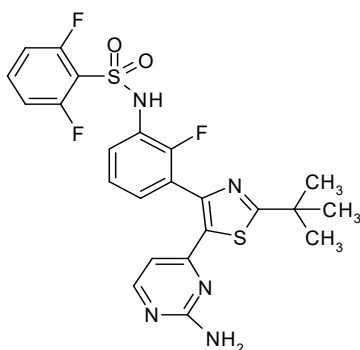
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

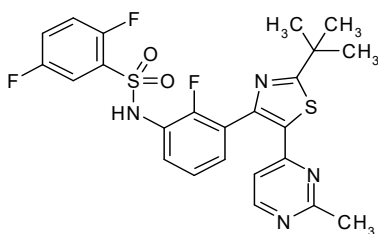
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida.

[021] Em outro aspecto da presente invenção proporciona-se N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo. Particularmente a base livre do composto.

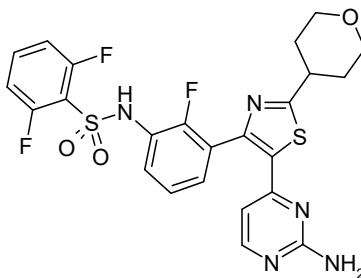
[022] Em outro aspecto da presente invenção proporciona-se N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo. Particularmente a base livre do composto.

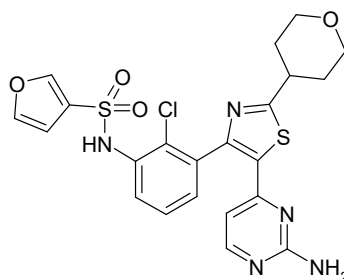
[023] Em outro aspecto da presente invenção proporciona-se N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-

fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



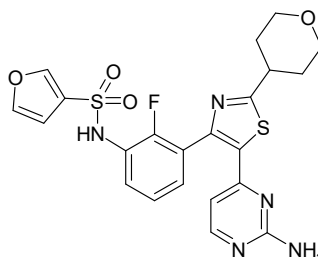
e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Particularmente a base livre do composto.

[024] Em outro aspecto da presente invenção proporciona-se N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Particularmente a base livre do composto.

[025] Em outro aspecto da presente invenção proporciona-se N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Particularmente a base livre do composto.

[026] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I)

(incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma concretização, a composição farmacêutica compreende adicionalmente um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em um aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; ou

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Particularmente, a base livre de qualquer um dos compostos precedentes.

[027] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método de tratar um neoplasma suscetível em um mamífero que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular descrita aqui) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Neoplasmas suscetíveis incluem, p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço;

cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide.

[028] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método de tratar câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide, em um mamífero, particularmente um humano, que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[029] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método de tratar um neoplasma suscetível em um mamífero, particularmente um humano, que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-

2-clorofenil}-2-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e particularmente selecionados dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Particularmente a base livre de qualquer um dos compostos.

[030] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método de tratar câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide, em um mamífero, particularmente um

humano, que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; ou

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Particularmente a base livre de qualquer um dos compostos.

[031] Em outro aspecto, proporciona-se um método para tratar colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma ou câncer da tireóide em um humano que disto necessita, compreendendo administrar ao humano uma quantidade terapeuticamente efetiva de

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

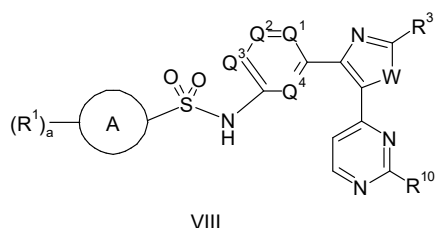
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; ou

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Particularmente a base livre de qualquer um dos compostos.

[032] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um processo para preparar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O processo compreende reagir um composto de fórmula (VIII):



sendo que R^{10} é halo ou tiometila;

com um dentre:

i) hidrogênio molecular, ou

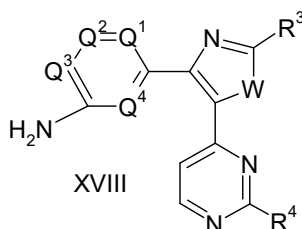
ii) um reagente de metal alquila ou reagente de metal alquenila, ou

iii) um álcool, ou

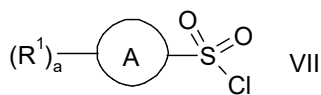
iv) um composto de fórmula (IX): $N(R^a)-R^8$, sendo que R^a é H ou CH_3 e R^8 é como definido acima;

para preparar um composto de fórmula (I).

[033] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um processo para preparar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O processo compreende reagir um composto de fórmula (XVIII):



com um composto de fórmula (VII):



[034] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um composto de fórmula (I), (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na terapia.

[035] Em outro aspecto, proporciona-se um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo

tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[036] Em outro aspecto, proporciona-se um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[037] Em outro aspecto, proporciona-se um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis (particularmente as formas de base livre)

para uso no tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer

ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[038] Em outro aspecto, proporciona-se

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; ou

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanossulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos (particularmente a base livre de qualquer um dos compostos) para uso no tratamento de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[039] Em um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se

o uso de um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na preparação de uma droga para uso no tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[040] Em um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se o uso de um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na preparação de uma droga para uso no tratamento de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[041] Em um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se

o uso de um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanossulfonamida; e

seus sais farmacologicamente aceitáveis (particularmente as formas de base livre) para a preparação de uma droga para o tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça

e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[042] Em um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se o uso de um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanossulfonamida; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis (particularmente as formas de base livre)

para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[043] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) (incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[044] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I)

(incluindo qualquer fórmula sub-genérica particular aqui descrita) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de câncer de mama, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[045] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanossulfonamida; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis (particularmente as formas de base livre)

para uso no tratamento de um neoplasma suscetível (p. ex., adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama;

câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide) em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[046] Em outro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis (particularmente as formas de base livre)

para uso no tratamento de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[047] Estes e outros aspectos da invenção são descritos adicionalmente na Descrição Detalhada e Exemplos a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[048] Figura 1 é um Padrão de Difração de Pó de Raios-X de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida. O padrão de XRD é expresso em termos de 2 ângulos teta e obtido com um difratômetro PANalítico equipado com um filtro de níquel de feixe difratado usando radiação de raios-X do cobre K α , de acordo com os procedimentos aqui descritos.

[049] Figura 2 é um termograma de calorimetria diferencial de varredura (DSC) de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida. A DSC foi realizada em um sistema TA Instruments DSC Q100 a uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto, usando um tamanho de amostra de 0,4-1,5 mg, de acordo com

os procedimentos aqui descritos.

[050] Figura 3 é um Padrão de Difração de Pó de Raios-X de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida. O padrão de XRD é expresso em termos de 2 ângulos teta e obtido com um difratômetro PANalítico equipado com um filtro de níquel de feixe difratado usando radiação de raios-X do cobre K α , de acordo com os procedimentos aqui descritos.

[051] Figura 4 é um termograma de calorimetria diferencial de varredura (DSC) de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida. A DSC foi realizada em um sistema TA Instruments DSC Q100 a uma taxa de aquecimento de 10 °C por minuto, usando um tamanho de amostra de 0,4-1,5mg, de acordo com os procedimentos aqui descritos.

[052] Figura 5 é um Padrão de Difração de Pó de Raios-X de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida. o padrão de XRD é expressa em termos de 2 ângulos teta e obtido com um difratômetro PANalítico equipado com um filtro de níquel de feixe difratado usando radiação de raios-X cobre K α , de acordo com os procedimentos aqui descritos.

[053] Figura 6 é um termograma de calorimetria diferencial de varredura (DSC) de uma forma de estado sólido particular de N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida. A DSC foi realizada em um sistema TA Instruments DSC Q100 a uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto, usando um tamanho de amostra de 0,4-1,5 mg, de acordo com os procedimentos aqui descritos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[054] Como usado aqui, o termo “quinase da família Raf” refere-se a quinases Raf incluindo A-Raf, B-Raf e c-Raf (também conhecida como Raf-1). Exceto se diferenciado aqui, o termo refere-se tanto ao tipo selvagem e a variações mutantes do mesmo.

[055] Como usado aqui, “composto(s) de fórmula (I)” significa qualquer composto apresentando a fórmula estrutural (I) como definido pelas definições de variáveis fornecidas, possíveis solvatos, incluindo seus hidratos, e formas amorfas e cristalinas, incluindo uma ou mais formas polimórficas e misturas das mesmas. No caso de compostos de fórmula (I) que apresentam um ou mais centros quirais, os compostos podem ser em forma de uma mistura racêmica, ou um ou mais estereoisômeros puros ou enriquecidos isomericamente, incluindo seus enantiômeros e diaesterômeros. Em referidas concretizações, “composto(s) de fórmula (I)” inclui a forma racêmica e também os diaestereômeros e enantiômeros enriquecidos ou puros. Compostos puros ou enriquecidos enantiomericamente serão designados usando-se nomenclatura convencional, incluindo as designações +, -, R, S, d, l, D e L, de acordo com o isômero predominante presente. Onde um composto da invenção contém um grupo alquenila ou alquenileno, também pode ocorrer isomerismo cis (E) e trans (Z). Em referidas concretizações, “composto(s) de fórmula (I)” inclui os estereoisômeros individuais do composto da invenção, que serão indicados usando nomenclatura cis/trans convencional. Também deveria-se compreender que compostos de fórmula (I) podem existir em formas tautoméricas diferentes daquelas mostradas na fórmula e também se inclui formas tautoméricas alternativas em “composto(s) de fórmula (I).”

[056] Como usado aqui, “composto(s) da invenção” significa um composto de fórmula (I) (como definido acima) em qualquer versão, i.e., como a base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O composto, como qualquer versão, encontrar-se em qualquer

forma, incluindo formas amorfas ou cristalinas, formas polimórficas específicas, solvatos, incluindo hidratos (p. ex., mono-, di- e hemi-hidratos), e misturas de várias formas.

[057] Intermediários também podem estar presentes como sais. Assim, com referência a intermediários, a expressão “composto(s) de fórmula (número)” significa um composto apresentando aquela fórmula estrutural ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[058] O termo “alquila” como usado aqui refere-se a cadeias hidrocarboneto lineares ou ramificadas apresentando de 1 a 8 átomos de carbono, exceto se um número diferente de átomos de carbono for especificado. Exemplos de “alquila” como usado aqui incluem, embora sem limitação, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, n-pentila, s-butila, isobutila, e t-butila. O termo “alquila” e variações do mesmo (i.e., “C₁₋₄alquila”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero. De maneira análoga, o termo “alquilenos” refere-se a cadeias hidrocarboneto divalentes lineares ou ramificadas contendo de 1 a 8 átomos de carbono, exceto se um número diferente de átomos de carbono for especificado. Exemplos de “alquilenos” como usado aqui incluem, embora sem limitação, metileno, etileno, propileno, butileno, e isobutileno. O termo “alquilenos” e variações do mesmo (i.e., “C₁₋₃alquilenos”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[059] Como usado aqui, o termo “alquenila” refere-se a cadeias hidrocarboneto lineares ou ramificadas apresentando de 2 a 8 átomos de carbono, exceto se um número diferente de átomos de carbono for especificado, e pelo menos uma e até três duplas ligações carbono-carbono. Exemplos de “alquenila” como usado aqui incluem, embora sem limitação, etenila e propenila. O termo “alquenila” e variações do mesmo (i.e., “C₂₋₄alquenila”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[060] Como usado aqui, o termo “cicloalquila” refere-se a um anel carbocíclico monocíclico saturado apresentando de 3 a 8 átomos de carbono, exceto se um número diferente de átomos de carbono for especificado. “Cicloalquila” inclui, a título de exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila. Grupos cicloalquila preferidos incluem C₃₋₆cicloalquila substituído e não-substituído. O termo “cicloalquila” e variações do mesmo (i.e., “C₃₋₆cicloalquila”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[061] Os termos “halo” e “halogênio” são sinônimos e referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo. Em particular concretizações, “halo” refere-se a flúor e cloro.

[062] Como usado aqui, “haloalquila” refere-se a um alquila, como definido acima, substituído por um ou mais átomos de halogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo. Onde o grupo haloalquila possui menos de 8 átomos de carbono, o número de átomos de carbono no grupo é indicado como, por exemplo, “haloC₁₋₃alquila”, que indica que o grupo haloalquila tem 1, 2 ou 3 átomos de carbono. Exemplos de haloalquila como usado aqui incluem, embora sem limitação fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila, trifluoroetila, e análogos. O termo “haloalquila” e variações do mesmo (i.e., “haloC₁₋₃alquila”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[063] O termo “oxo” como usado aqui refere-se ao grupo =O ligado diretamente a um átomo de carbono de um anel hidrocarboneto (p. ex., cicloalquila ou cicloalquenila) ou um C, N ou S de um anel heterocíclico ou heteroarila resultando em óxidos, N-óxidos, sulfonas e sulfóxidos.

[064] Como usado aqui, os termos “heterociclo” e “heterocíclico” são sinônimos e referem-se a grupos não-aromáticos saturados ou insaturados monocíclicos, apresentando de 4 a 6 membros (exceto se um número diferente de membros for especificado) e incluindo 1, 2, ou

3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, exceto se um número diferente de heteroátomos for especificado. Em todas as concretizações em que o heterociclo inclui 2 ou mais heteroátomos, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre N, O e S. Em todas as concretizações em que o composto de fórmula (I) inclui dois ou mais grupos heterocíclicos, os grupos heterocíclicos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente. Exemplos de grupos heterocíclicos particulares incluem embora sem limitação tetraidrofurano, diidropirano, tetraidropirano, pirano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetraidrotiopirano, tetraidrotiofeno e análogos. O termo “heterociclo” e variações do mesmo (i.e., “N-heterociclo”) destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[065] Como usado aqui, o termo “N-heterociclo” refere-se a grupos não-aromáticos saturados ou insaturados monocíclicos apresentando de 4 a 6 membros, incluindo pelo menos um N e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O e S, exceto se um número adicional de heteroátomos for especificado. Por “heteroátomos adicionais” compreende-se 1 ou 2 heteroátomos adicionalmente ao N já especificado no anel N-heterociclo. Em todas as concretizações em que o heterociclo inclui 1 ou mais heteroátomos adicionais, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre N, O e S. N-heterociclos incluem tanto os grupos ligados por meio do N do N-heterociclo e grupos ligados por meio de um C ou S do N-heterociclo. Em todas as concretizações em que o composto de fórmula (I) inclui dois ou mais grupos N-heterocíclicos, os grupos N-heterocíclicos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente. Exemplos de N-heterociclos incluem piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina e análogos.

[066] Como usado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a grupos aromáticos monocíclicos apresentando 5 ou 6 membros (exceto se um número diferente de membros for especificado) incluindo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, exceto se um número diferente de heteroátomos for especificado. Em todas as concretizações em que o heteroarila inclui 2 ou mais heteroátomos, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre N, O e S. Em todas as concretizações em que o composto de fórmula (I) inclui dois ou mais grupos heteroarila, os grupos heteroarila podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente. Exemplos de grupos heteroarila particulares incluem embora sem limitação furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, e triazina. O termo "heteroarila" e variações do mesmo (i.e., "N-heteroarila") destina-se a descrever independentemente cada membro do gênero.

[067] Como usado aqui, o termo "N-heteroarila" refere-se a grupos aromáticos, monocíclicos, apresentando 5 ou 6 membros (exceto se um número diferente de membros for especificado) incluindo pelo menos um N e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O e S, exceto se um número diferente de heteroátomos for especificado. Por "heteroátomos adicionais" compreende-se 1 ou 2 heteroátomos adicionalmente ao N já especificado no anel N-heteroarila. Em todas as concretizações em que o heteroarila inclui 1 ou mais heteroátomos adicionais, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre N, O e S. N-heteroarilas incluem tanto grupos ligados por meio do N do N-heteroarila e grupos ligados por meio de um C ou S do N-heteroarila. Em todas as concretizações em que o composto de fórmula (I) inclui dois ou mais grupos N-heteroarila, os grupos N-heteroarila podem ser iguais ou

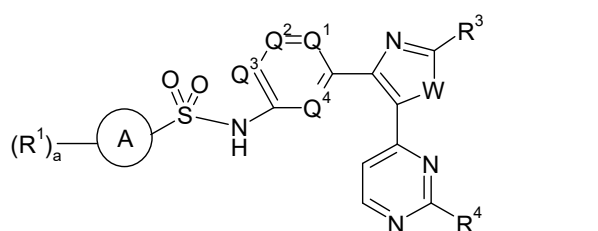
diferentes e são selecionados independentemente. Exemplos de N-heteroarilas incluem pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina e triazina.

[068] Como usado aqui, o termo “membros” (e variantes do mesmo, p. ex., “com ... membros”) no contexto de grupos heterocíclicos e heteroarila referem-se ao número total de átomos do anel, incluindo carbono e heteroátomos N, O e/ou S. Assim, um exemplo de um anel heterocíclico com 6 membros é piperidina e um exemplo de um anel heteroarila com 6 membros é piridina.

[069] Como usado aqui, o termo “opcionalmente substituído” significa anéis ou grupos não-substituídos (p. ex., anéis cicloalquila, heterociclo, e heteroarila) e anéis substituídos por um ou mais substituintes especificados.

[070] Em toda esta descrição, uma lista de alternativas, como aquelas fornecidas acima e abaixo, destina-se a descrever particularmente cada espécie individualmente, e também subgrupos de uma ou mais espécies na lista de alternativas (p. ex., “ou subconjunto das mesmas”).

[071] A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I):



sendo que:

a é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^1 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre halo, alquila, haloalquila, $-OR^6$, $-CO_2R^6$, $-NR^6R^7$, e $-CN$;

Anel A é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclo com de 5 a 6 membros e heteroarila com de 5 a 6 membros,

sendo que referido heterociclo e referido heteroarila apresentam, cada um, 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S;

cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, C- R^2 ou N, sendo que não mais do que um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N;

cada R^2 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre halo, alquila, haloalquila, e -OR⁶;

W é selecionado dentre -O- e -S-;

R^3 é selecionado dentre H, alquila, haloalquil-, -alquilen-OH, -NR⁶R⁷, -C₃₋₆cicloalquila, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-NH₂, e Het;

sendo que referido R^3 C₃₋₆cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo,

C₁₋₃alquila, haloC₁₋₃alquila, OH, O-C₁₋₃alquila, oxo, S(C₁₋₃alquila), SO₂, NH₂, N(H)C₁₋₃alquila e N(C₁₋₃alquila)₂;

Het é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo,

C₁₋₃alquila, haloC₁₋₃alquila, O-C₁₋₃alquila, C₁₋₃alquilen-O-C₁₋₃alquila, OH,

C₁₋₃alquilen-OH, oxo, SO₂(C₁₋₃alquila), C₁₋₃alquilen-SO₂(C₁₋₃alquila), NH₂, N(H)C₁₋₃alquila, N(C₁₋₃alquila)₂, CN, e -CH₂CN;

R^4 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, alquenila, -OR⁶, -R⁵-OR⁶, -R⁵-CO₂R⁶, -R⁵-SO₂R⁶, -R⁵-Het, -R⁵-C(O)-Het, -N(H)R⁸, -N(CH₃)R⁸, e -R⁵-NR⁶R⁷; cada R^5 é igual ou diferente e é independentemente C₁₋₄alquilen;

cada R^6 e cada R^7 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre H, alquila, haloalquila, -C(O)-alquila, e -C(O)-cicloalquila;

R^8 é selecionado dentre H, alquila (opcionalmente substituído por -OH), haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, $-R^5-C_{3-6}$ cicloalquila, Het², $-R^5$ -Het², $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, $-R^5-CN$, e $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$;

sendo que referido R^8 C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo,

C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, OH, O- C_{1-3} alquila, oxo, S(C_{1-3} alquila), $SO_2(C_{1-3}$ alquila), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila e $N(C_{1-3}alquila)_2$, e $N(H)SO_2C_{1-3}alquila$; e

Het² é um heterociclo com de 4 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 C_{1-3} alquila ou 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila,

C_{1-3} alquileno-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquileno-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$,

C_{1-3} alquileno- $SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$,

$N(H)SO_2C_{1-3}alquila$, $C(O)(C_{1-3}alquila)$, $CO_2(C_{1-4}alquila)$, CN, e $-CH_2CN$;

e R^9 e R^{10} são selecionados independentemente dentre H e alquila,

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[072] Para fins de clareza ótima na distinção dos grupos cicloalquila que definem as variáveis R^3 e R^8 acima, a expressão " R^3 C_{3-6} cicloalquila" é usada para referir ao grupo cicloalquila que define a variável R^3 e " R^8 C_{3-6} cicloalquila" refere-se ao grupo cicloalquila que define a variável R^8 .

[073] Os compostos da invenção são descritos da maneira convencional usando variáveis para representar um número de possíveis substituintes ou grupos. As definições originais, particulares e preferidas de variáveis aqui descritas aplicam-se igualmente a compostos de fórmula (I) e compostos da invenção. Visando a brevidade, a descrição a seguir se referirá geralmente a “compostos da invenção” ao invés de a ambos, porque compostos da invenção compreendem todos os compostos de fórmula (I). Por exemplo, o químico orgânico com prática ordinária na arte poderia perceber que porções, como $-N(H)CH_2F$, $-N(H)CH_2NH_2$, $-OCH_2NH_2$, e análogos, resultam em íons imínio, aminais, acetais potencialmente instáveis. Assim, a presente invenção deveria ser compreendida de tal forma que as variáveis sejam definidas de uma maneira que evita referidas concretizações.

[074] Em uma concretização particular, os compostos da invenção são definidos de forma que a é 0, 1 ou 2. Em outra concretização particular, a é 1 ou 2. Em uma concretização particular, a é 1. Em outra concretização particular, a é 2. Naquelas concretizações em que Anel A é fenila, concretizações particulares são definidas de forma que a é 1 ou 2, mais particularmente 2. Em concretizações em que Anel A é heterociclo com de 5 a 6 membros ou heteroarila, concretizações particulares são definidas de forma que a é 0 ou 1, mais particularmente 0. Naquelas concretizações em que Anel A é cicloalquila, concretizações particulares são definidas de forma que a é 0.

[075] Naquelas concretizações dos compostos da invenção em que a é 1, 2 ou 3, cada R^1 podem ser ligados ao Anel A por meio de qualquer carbono ou heteroátomo vantajoso de Anel A (para proporcionar, por exemplo, N-metila, N-óxidos ou sulfonas). Em determinadas concretizações, em que a é qualquer um dentre 1, 2 ou 3, cada R^1 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre

halo (particularmente F ou Cl), alquila, haloalquila, e $-OR^6$, ou qualquer subconjunto do mesmo. Naquelas concretizações em que R^1 é $-OR^6$, sendo que R^6 é H, deve-se compreender que quando Anel A é um heterociclo ou heteroarila, os compostos da invenção incluem a forma tautomérica em que o heterociclo ou heteroarila Anel A é substituído por oxo. Exemplos específicos de grupos que definem R^1 incluem embora sem limitação F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCF_3 , OCH_2CH_3 , e $OCH_2CH_2CH_3$. Em uma concretização particular, cada R^1 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre F, Cl, C_{1-3} alquila, CF_3 , e OC_{1-3} alquila, ou qualquer subconjunto do mesmo. Em uma concretização particular, cada R^1 é igual ou diferente e é independentemente F, Cl, CH_3 , CF_3 , ou OCH_3 , ou qualquer subconjunto do mesmo. Em uma concretização preferida, cada R^1 é igual ou diferente e é independentemente F, Cl, ou CH_3 , ou qualquer subconjunto do mesmo. Em uma concretização particular preferida, cada R^1 é igual ou diferente e é independentemente F ou Cl. Em uma concretização particular preferida, cada R^1 é F. Em uma concretização preferida, a é 1 e R^1 é F. Em outra concretização preferida, a é 2 e ambos R^1 são F.



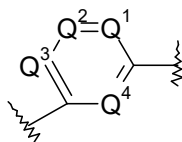
na fórmula (I) é referida aqui como “Anel A.” Anel A é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e heteroarila com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, ou qualquer subconjunto do mesmo. Anel A pode ser ligado ao sulfonila por meio de qualquer carbono ou heteroátomo vantajoso de Anel A. Em uma concretização, Anel A é selecionado dentre fenila, heterociclo com de 5 a 6 membros e heteroarila com de 5 a 6 membros, ou qualquer subconjunto do mesmo. Em uma concretização particular, Anel A é fenila ou heteroarila com de

5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S. Em uma concretização, Anel A é fenila ou N-heteroarila com de 5 a 6 membros. O N-heteroarila com de 5 a 6 membros pode apresentar nenhum ou 1 heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S. Em uma concretização preferida, Anel A é fenila. Em outra concretização particular, Anel A é a heteroarila com de 5 a 6 membros, particularmente N-heteroarila opcionalmente apresentando 1 heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S. Em outra concretização preferida, Anel A é heteroarila com 5 membros, particularmente um heteroarila 5 membros apresentando apenas um heteroátomo que é selecionado dentre N, O e S.

[076] Exemplos específicos de grupos que definem Anel A incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fenila, tetraidrofurânila, tetraidropirânila, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, furânila, pirânila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, e piridizinila. Em uma concretização, Anel A é selecionado dentre estes grupos específicos ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em outra concretização particular, Anel A é selecionado dentre ciclopropila, cicloexila, fenila, morfolinila, furânila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila e piridizinila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização preferida, Anel A é selecionado dentre fenila, morfolinila, furânila, tiofenila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, e piridinila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização preferida, Anel A é fenila, furânila, tiofenila, tiazolila, ou piridinila ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização preferida, Anel A é fenila, furânila, tiazolila ou piridinila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular preferida, Anel A é fenila,

furanila ou piridinila. Em uma concretização preferida, Anel A é fenila. Em outra concretização preferida, Anel A é furanila. Em outra concretização preferida, Anel A é piridinila.

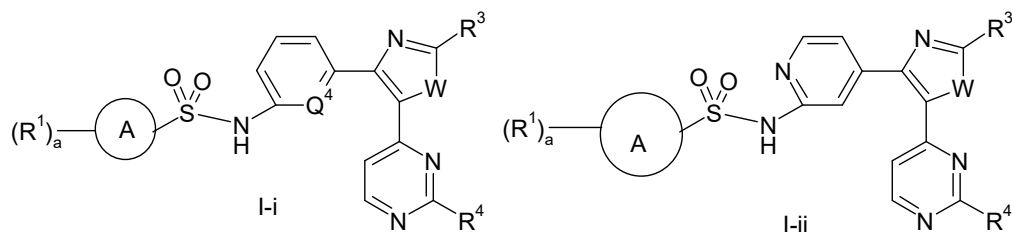
[077] O anel definido como



é um anel fenila ou piridinila sendo que quando o anel é um piridinila, o N do anel piridinila pode encontrar-se em qualquer uma das posições indicadas por Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 . Em uma concretização, cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, C- R^2 ou N, sendo que não mais do que um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N e pelo menos dois dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 são CH. Em uma concretização, cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, C- R^2 ou N, sendo que não mais do que um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N e não mais do que um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é C- R^2 . Em uma concretização preferida, cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 , and Q^4 é CH ou C- R^2 , e, assim, o anel é um anel fenila ou anel fenila substituído. Em uma versão particular desta concretização, pelo menos dois dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, e, assim, o anel é fenila não substituído ou fenila substituído por 1 ou dois substituintes R^2 . Em uma concretização, um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é C- R^2 e os outros três são CH. Em uma concretização preferida, cada um de Q^1 , Q^2 , e Q^3 é CH e Q^4 é C- R^2 . Em outra concretização preferida, cada um de Q^1 , Q^2 , e Q^4 é CH e Q^3 é C- R^2 .

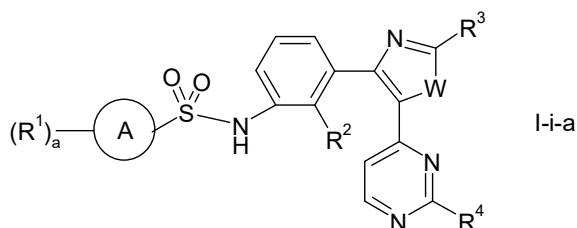
[078] Em outra concretização, um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N, e, assim, o anel é um anel piridinila ou anel piridinila substituído. Em uma versão desta concretização, pelo menos dois dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é[são] CH. Em uma concretização particular, um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N, e o restante de Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é CH. Em uma concretização particular, Q^3 é N, e Q^1 , Q^2 , e Q^4 são CH. Em outra concretização particular, Q^4 é N, e Q^1 , Q^2 , e Q^3 são CH.

[079] Concretizações específicas particulares dos compostos da invenção são ilustradas por fórmulas (I-i) e (I-ii):



sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui. Assim, compostos da invenção incluem compostos de fórmula (I-i) e (I-ii) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Outras concretizações específicas dos compostos de fórmula (I) sendo que Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 são como descrito acima serão facilmente compreensíveis por aqueles versados na arte.

[080] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são selecionados dentre compostos de fórmula (I-i-a) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:

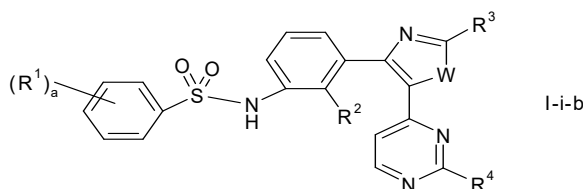


sendo que todas as variáveis são como definido aqui.

[081] Naquelas concretizações quando um ou mais dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é $C-R^2$, cada R^2 é igual ou diferente e é independentemente halo, alquila, haloalquila, ou $-OR^6$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, cada R^2 é igual ou diferente e é independentemente halo ou C_{1-3} alquila (i.e., qualquer um dentre metila, etila, propila, ou isopropila), ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, “halo” que define R^2 é F ou Cl. Em uma concretização, cada R^2 é igual ou diferente e é independentemente halo. Em uma concretização particular, cada R^2 é igual ou diferente e é independentemente F ou Cl. Em uma concretização preferida, cada R^2 é F.

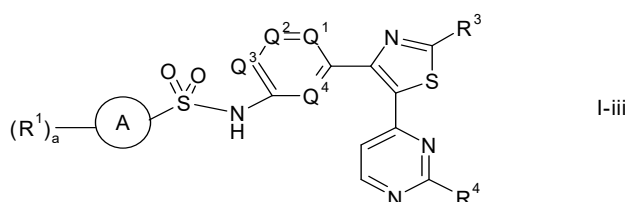
[082] Compostos particulares da invenção são definidas de forma que cada um de Q^1 , Q^2 , e Q^3 é CH e Q^4 é C-F ou C-Cl (ilustrada genericamente como fórmula (I-i-a) acima sendo que R^2 é F ou Cl). Em uma versão desta concretização, Q^4 é C-F. Em outra concretização, os compostos da invenção são definidos de forma que cada um de Q^1 , Q^2 , e Q^4 é CH e Q^3 é C-F ou C-Cl. Em uma versão desta concretização, Q^3 é C-F.

[083] Em uma concretização particular, os compostos de fórmula (I) são definidos de forma que Anel A é fenila, Q^1 , Q^2 , e Q^3 são todos CH e Q^4 é C- R^2 . Esta concretização é ilustrada como fórmula (I-i-b):



sendo que todas as variáveis são como definido aqui.

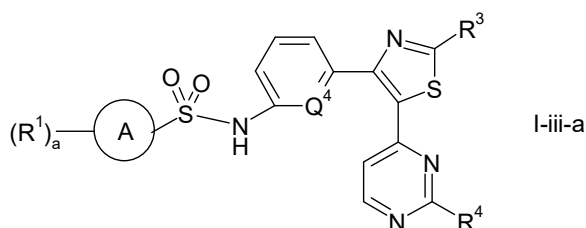
[084] Em uma concretização, compostos da invenção são definidos de forma que W é O. Em uma concretização preferida os compostos da invenção são definidos de forma que W é S. Esta concretização é ilustrada pela fórmula (I-iii):



sendo que todas as variáveis são como definido aqui.

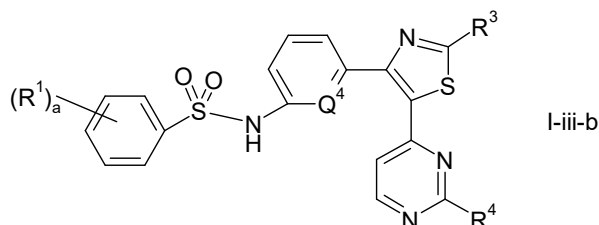
[085] Em uma concretização particular, W é S, cada um de Q^1 , Q^2 , e Q^3 é CH e Q^4 é CH ou

C- R^2 . Esta concretização é ilustrada pela fórmula (I-iii-a):



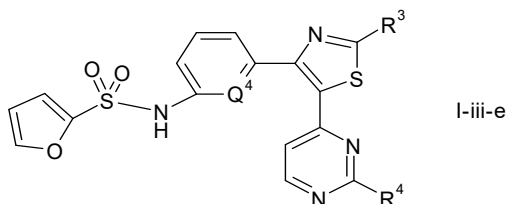
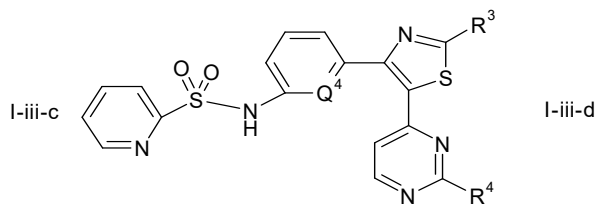
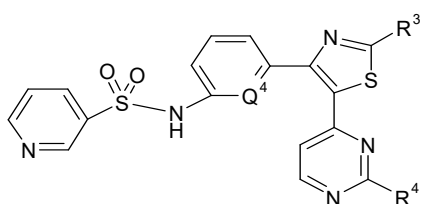
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[086] Em uma versão particular preferida desta concretização, Anel A é fenila. Esta concretização é ilustrada pela fórmula (I-iii-b):



sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as variáveis são como definido aqui.

[087] Outros exemplos de concretizações dos compostos da invenção são ilustradas por fórmulas (I-iii-c), (I-iii-d) e (I-iii-e):



sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[088] Em uma concretização os compostos da invenção são definidos de forma que, R^3 é alquila, haloalquila, C_{3-6} cicloalquila não substituído, ou Het, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R^3 é selecionado dentre alquila ou Het, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R^3 é Het, particularmente Het ligado até N. Em uma concretização preferida, R^3 é alquila. Uma concretização particular dos compostos da invenção são[é] definidas sendo que R^3 é selecionado dentre alquila (particularmente C_{1-6} alquila), tetraidrofurânila, tetraidropirânila,

pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Nesta concretização, os grupos heterocíclicos podem ser não substituídos ou substituídos como descrito na definição de “Het”. Em uma concretização particular, R^3 é selecionado dentre C_{3-6} alquila (p. ex., propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila (dimetiletila), pentila e hexila), piperidinila, piperazinila, morfolinila, e tiomorfolinila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Os piperidinila, piperazinila, morfolinila, e tiomorfolinila podem ser não-substituídos ou substituídos como descrito na definição de “Het”.

[089] Em uma concretização preferida, R^3 é alquila, e particularmente C_{3-6} alquila ramificado (particularmente isopropila, s-butila, isobutila ou *t*-butila, ou qualquer subconjunto dos mesmos). Em uma concretização específica preferida, R^3 é isopropila ou *t*-butila. Em uma concretização específica, R^3 é isopropila. Em uma concretização específica, R^3 é *t*-butila. Em uma concretização específica, R^3 é tetraidropiranila. Em uma concretização específica, R^3 é substituído ou não-substituído morfolinila, particularmente morfolinila não substituído.

[090] Het (como usado na definição de R^3) é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquileno-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquileno-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}$ alquila), C_{1-3} alquileno- $SO_2(C_{1-3}$ alquila), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila, $N(C_{1-3}$ alquila)₂, CN, e $-CH_2CN$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, Het na definição de R^3 é um N-heterociclo com de 5 a 6 membros opcionalmente apresentando 1 heteroátomo adicional

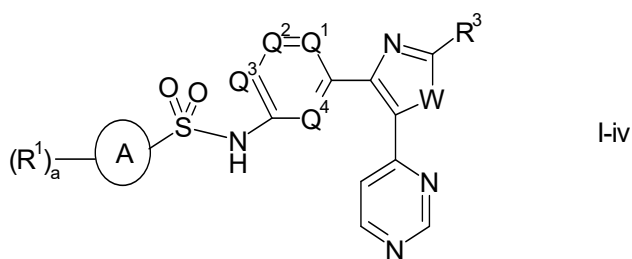
selecionado dentre N, O e S e opcionalmente substituído como descrito acima. Em uma concretização particular, Het é um N-heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando nenhum heteroátomo adicional e opcionalmente 1 substituinte como descrito acima. Em uma concretização particular, Het é um N-heterociclo com de 5 a 6 membros ligado por meio do N, opcionalmente apresentando 1 heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S, e opcionalmente substituído por 1 substituinte como descrito acima. Em uma concretização, Het é selecionado dentre tetraidrofurânila, tetraidropirânila, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila opcionalmente substituído, ou qualquer subconjunto dos mesmos, sendo que os substituintes opcionais são como indicado acima. Em uma concretização particular, Het na definição de R^3 é piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, substituído ou não substituído ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização específica, R^3 é tetraidropirânila. Em uma concretização particular, R^3 é morfolinila substituído ou não substituído.

[091] Os compostos da invenção são definidos de forma que R^4 é H, alquila, haloalquila, alquenila, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$ ou $-R^5-NR^6R^7$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, R^4 é H, alquila, alquenila, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, ou $-R^5-NR^6R^7$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, R^4 é $-R^5-Het$, sendo que R^5 é C_{1-3} alquilenos e Het é um heterociclo com 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquilenos-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquilenos-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, C_{1-3}

$_3$ alquilenos $\text{SO}_2(\text{C}_{1-3}$ alquila), NH_2 , $\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-3}$ alquila, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquila) $_2$, CN e $-\text{CH}_2-\text{CN}$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R^4 é $-\text{R}^5\text{-Het}$, sendo que R^5 é C_{1-3} alquilenos e Het é um N-heterociclo com 6 membros opcionalmente apresentando 1 heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S e opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre C_{1-3} alquila, OH, e oxo, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, o N-heterociclo é ligado por meio do N. Em uma concretização, R^4 é $-\text{R}^5\text{-NR}^6\text{R}^7$, sendo que R^5 é C_{1-3} alquilenos e R^6 e R^7 são, cada um, independentemente H ou alquila, particularmente H ou C_{1-3} alquila.

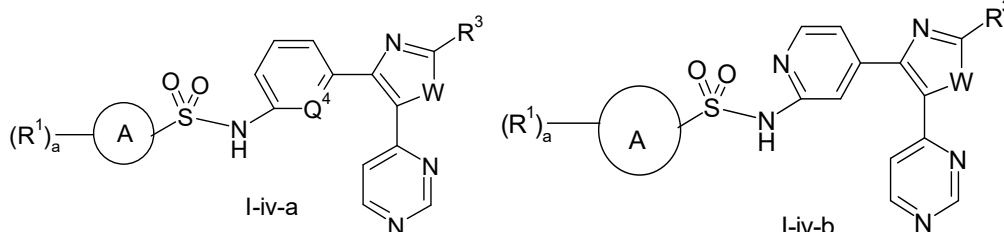
[092] Em uma concretização, R^4 é H, alquila, $\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ ou $\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^8$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R^4 é H, alquila, ou $\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

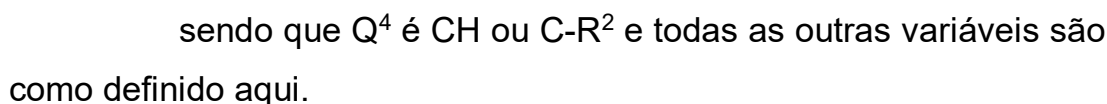
[093] Os compostos da invenção, sendo que R^4 é H, são ilustrados pela fórmula (I-iv):



sendo que todas as variáveis são como definido aqui.

[094] Nesta concretização, concretizações particulares dos compostos da invenção sendo que R^4 é H, são ilustradas pelas fórmulas (I-iv-a), (I-iv-b), (I-iv-c), (I-iv-d) e (I-iv-e):



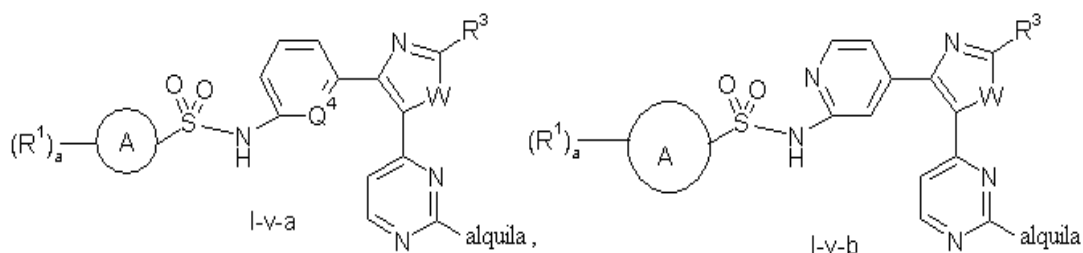


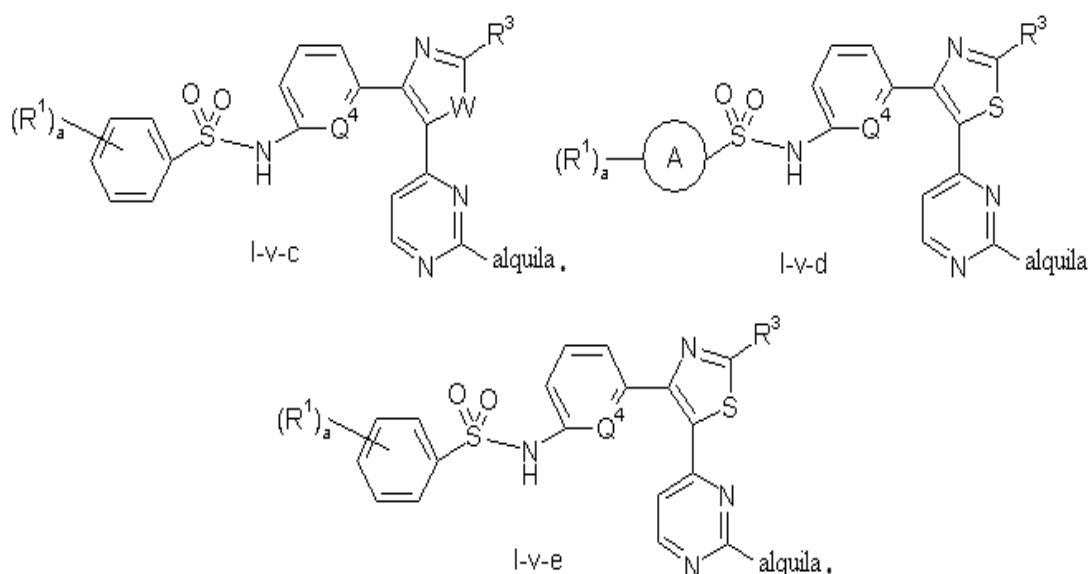
[095] Aqueles versados na arte considerarão com facilidade fórmulas estruturais que ilustram compostos da invenção sendo que R^4 é H baseado na descrição precedente e exemplos fornecidos.

[096] Em outra concretização particular, os compostos da invenção são definidos de forma que R⁴ é alquila. Esta concretização é ilustrada pela fórmula (I-v):



[097] Nesta concretização, concretizações particulares dos compostos da invenção sendo que R^4 é alquila, são ilustradas por fórmulas (I-v-a), (I-v-b), (I-v-c), (I-v-d) e (I-v-e):



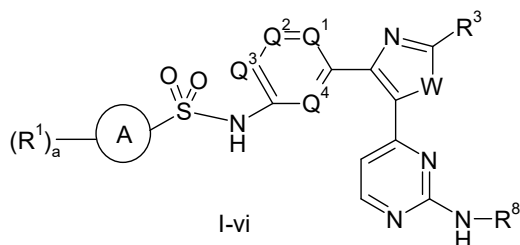


sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

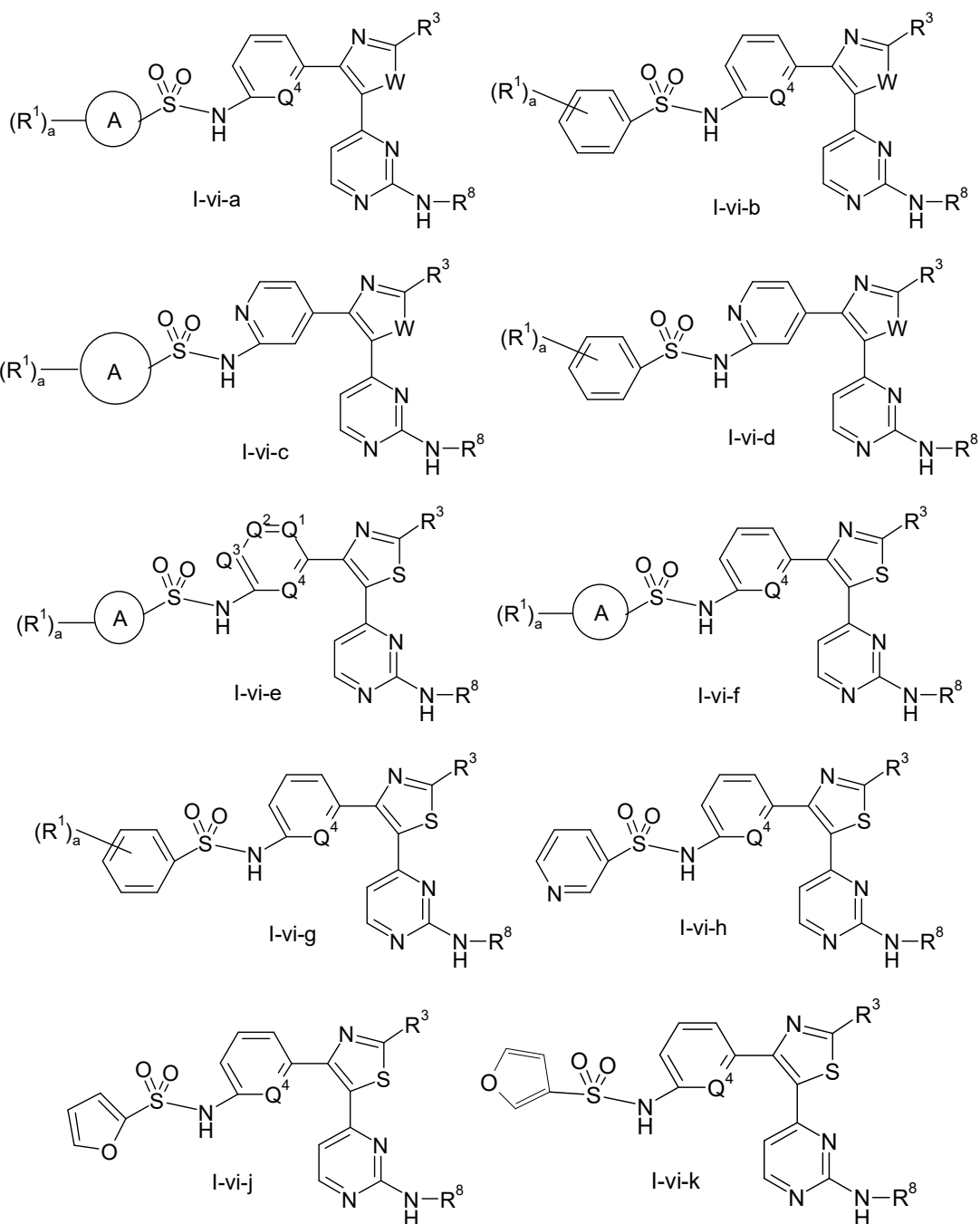
[098] Aqueles versados na arte considerarão prontamente fórmulas estruturais ilustrando compostos da invenção sendo que R^4 é alquila baseado na descrição precedente e exemplos fornecidos.

[099] Em uma concretização, R^4 é C_{1-4} alquila (i.e., metila, etila, propila, isopropila, n-butila, s-butila, isobutila ou t-butila). Em uma concretização preferida, R^4 é metila.

[0100] Em uma concretização particular R^4 é $N(H)R^8$ ou $N(CH_3)R^8$. Em uma concretização preferida, R^4 é $N(H)R^8$, ilustrada como fórmula (I-vi):



[0101] Nesta concretização, concretizações particulares dos compostos da invenção sendo que R^4 é $N(H)R^8$, são ilustradas pelas fórmulas (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-c), (I-vi-d), (I-vi-e), (I-vi-f), (I-vi-g), (I-vi-h), (I-vi-j), e (I-vi-k):



sendo que nas fórmulas (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-f), (I-vi-g), (I-vi-h), (I-vi-j), e (I-vi-k), Q^4 é CH ou $C-R^2$, e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[0102] Os compostos da invenção são definidos sendo que R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, $-R^5-C_{3-6}$ cicloalquila, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)-$

R^6 , $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, e $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, ou qualquer subconjunto dos mesmos;

sendo que o R^8 C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, OH, O- C_{1-3} alquila, oxo, $S(C_{1-3}$ alquila), $SO_2(C_{1-3}$ alquila), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila e $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, e $N(H)SO_2C_{1-3}$ alquila; e

[0103] Het^2 é um heterociclo com de 4 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 C_{1-3} alquila ou 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquileno-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquileno-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}$ alquila), C_{1-3} alquileno- $SO_2(C_{1-3}$ alquila), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila, $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ alquila, $C(O)(C_{1-3}$ alquila), $CO_2(C_{1-4}$ alquila), CN, e $-CH_2CN$;

[0104] Em uma concretização, R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, $-R^5-C_{3-6}$ cicloalquila, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O(CH_2)_2OR^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)CH_2OH$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, e $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0105] Em outra concretização particular, R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, ciclopropila não substituído, cicloexila opcionalmente substituído, $-R^5-C_{3-6}$ cicloalquila, $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, e $-R^5-S(O)_2R^6$, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, ciclopropila não substituído, cicloexila opcionalmente substituído, $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, e $-R^5-S(O)_2R^6$, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0106] Em uma concretização particular, os compostos da invenção são definidos sendo que R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila,

C₃₋₆cicloalquila, -R⁵-C₃₋₆cicloalquila, -R⁵-OR⁶, -R⁵-O-R⁵-OR⁶, -R⁵-C(O)₂R⁶, -R⁵-C(O)NR⁶R⁷, -R⁵-N(H)C(O)-R⁶, -R⁵-N(H)C(O)-R⁵-OR⁶, -R⁵-N(H)C(O)₂-R⁶, -R⁵-NR⁶R⁷, -R⁵-S(O)₂R⁶, e -R⁵-N(H)S(O)₂R⁶, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0107] Em uma concretização particular, R⁸ é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, C₃₋₆cicloalquila, -R⁵-C₃₋₆cicloalquila, -R⁵-OR⁶, -R⁵-O(CH₂)₂OR⁶, -R⁵-C(O)₂R⁶, -R⁵-C(O)NR⁶R⁷, -R⁵-N(H)C(O)-R⁶, -R⁵-N(H)C(O)CH₂OH, -R⁵-N(H)C(O)₂-R⁶, -R⁵-NR⁶R⁷, -R⁵-S(O)₂R⁶, -R⁵-N(H)S(O)₂R⁶, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0108] Em outra concretização, R⁸ é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, ciclopropila não substituído, cicloexila opcionalmente substituído, -R⁵-C₃₋₆cicloalquila, -R⁵-OR⁶, -R⁵-C(O)₂R⁶, -R⁵-C(O)NR⁶R⁷, -R⁵-N(H)C(O)-R⁶, -R⁵-NR⁶R⁷, e -R⁵-S(O)₂R⁶, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0109] Em uma concretização particular, R⁸ é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, ciclopropila não substituído, cicloexila opcionalmente substituído, -R⁵-OR⁶, e -R⁵-S(O)₂R⁶, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0110] Em uma concretização, R⁸ C₃₋₆cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila opcionalmente substituídos ou qualquer subconjunto dos mesmos, sendo que os substituintes opcionais são como definido acima. Em uma concretização particular, R⁸ C₃₋₆cicloalquila é ciclopropila não substituído, ciclobutila não substituído ou cicloexila opcionalmente substituído. Em uma concretização particular, R⁸ C₃₋₆cicloalquila é ciclopropila não substituído, ciclobutila não substituído, cicloexila não substituído ou cicloexila substituído uma vez por N(H)S(O)₂CH₃.

[0111] Em outra concretização, R⁸ é Het² ou -R⁵-Het², ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, R⁸ é -R⁵-Het², como CH₂-Het², ou (CH₂)₂-Het².

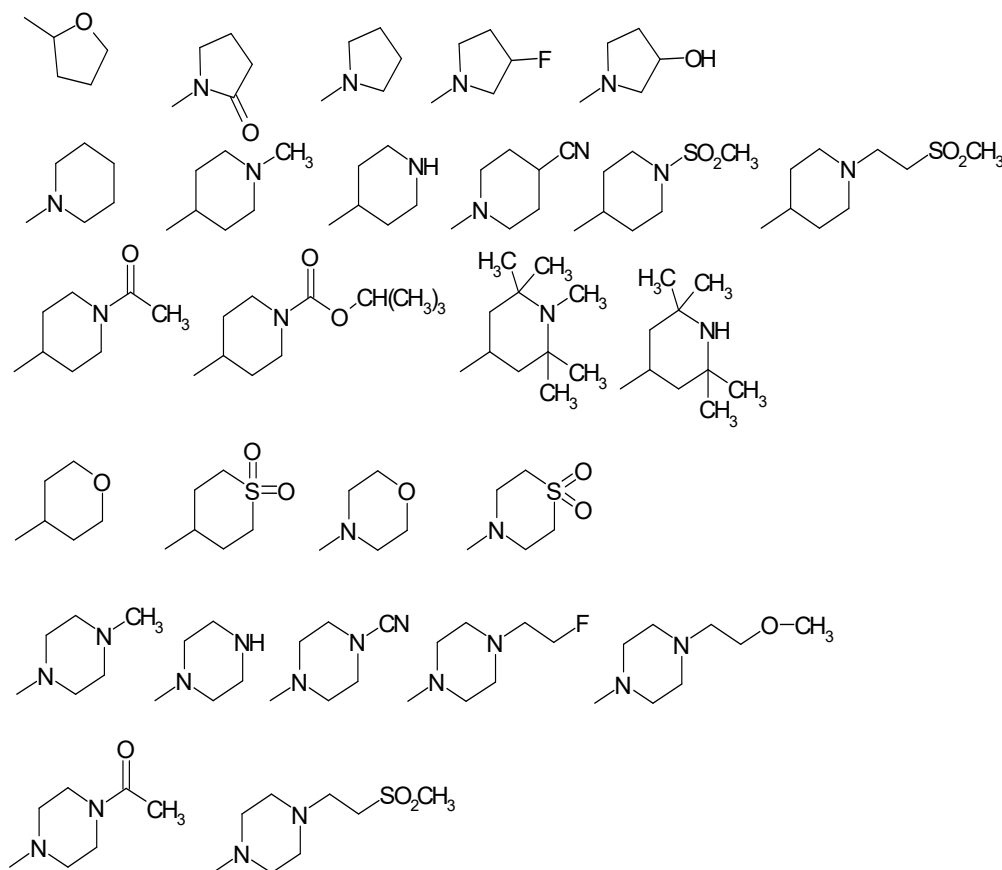
[0112] Em uma concretização, R^8 é definido de forma que Het^2 (incluindo como R^5-Het^2) é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 C_{1-3} alquila (que são iguais ou diferentes), ou 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquilen-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquilen-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, $C_{1-3}alquilen-SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}alquila$, $C(O)(C_{1-3}alquila)$, $CO_2(C_{1-4}alquila)$, CN, e $-CH_2CN$

[0113] Mais particularmente Het^2 é um heterociclo com de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, ou 5 metila ou etila, mais particularmente metila. Em outra concretização, Het^2 é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquilen-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquilen-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, $C_{1-3}alquilen-SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}alquila$, $C(O)(C_{1-3}alquila)$, $CO_2(C_{1-4}alquila)$, CN, e $-CH_2CN$, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0114] Em determinadas concretizações da invenção, o grupo Het^2 é não-substituído. Naquelas concretizações em que Het^2 é substituído por 1 ou 2 substituintes como descrito acima, uma concretização particular é definida de forma que os substituinte(s) é/são selecionado(s) dentre C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquilen-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, $C_{1-3}alquilen-SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$, $C(O)(C_{1-3}alquila)$, e CH_2-CN , ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização mais particular, o(s) substituinte(s) opcional/opcionais em Het^2 é/são selecionado(s) dentre C_{1-3} alquila,

haloC₁₋₃alquila, O-C₁₋₃alquila, C₁₋₃alquilen-OH, oxo, SO₂(C₁₋₃alquila), C₁₋₃alquilen-SO₂(C₁₋₃alquila), C(O)(C₁₋₃alquila), e C₁₋₃alquilen-CN, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, o(s) substituinte(s) opcional/opcionais em Het² é/são selecionado(s) dentre C₁₋₃alquila, oxo, SO₂(C₁₋₃alquila), C₁₋₃alquilen-SO₂(C₁₋₃alquila), NH₂, N(H)C₁₋₃alquila, N(C₁₋₃alquila)₂, C(O)(C₁₋₃alquila), e CO₂(C₁₋₄alquila), ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização particular, Het² é um N-heterociclo com de 5 a 6 membros opcionalmente incluindo 1 heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S e opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes como definido acima.

[0115] Exemplos específicos de grupos que definem Het² (incluindo R⁵-Het²) na definição de R⁸ incluem embora sem limitação:



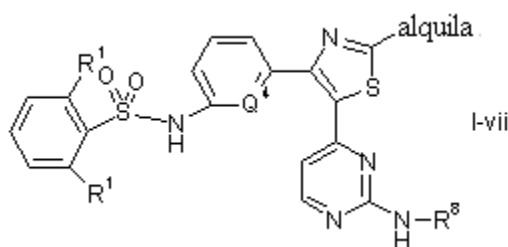
ou qualquer subconjunto dos mesmos. O ponto de ligação com a amina (NH) ou o C₁₋₄alquilen (R⁵), no caso de R⁵-Het², é indicado pela ligação não-preenchida.

[0116] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são definidos de forma que R^8 é H, C_{1-4} alquila ou halo C_{1-4} alquila. Em uma concretização preferida, R^8 é H. Em outra concretização preferida, R^8 é C_{1-4} alquila, incluindo cada um de metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, e t-butila. Em uma concretização particular preferida, R^8 é isopropila ou isobutila. Em outra concretização preferida, R^8 é halo C_{1-4} alquila, particularmente fluoro C_{1-4} alquila ou cloro C_{1-4} alquila, mais particularmente fluoro C_{1-4} alquila. Exemplos particulares de grupos fluoro C_{1-4} alquila incluem fluoroetila, difluoroetila, trifluoroetila, e etiltrifluorometila.

[0117] O grupo alquilenos representado por R^5 , pode ser linear ou ramificado. Em uma concretização, os compostos da invenção são definidos de forma que R^5 é metileno ou etileno, incluindo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

[0118] Em uma concretização, os compostos da invenção são definidos de forma que R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre H, C_{1-3} alquila e halo C_{1-3} alquila, ou qualquer subconjunto dos mesmos. Em uma concretização, R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre H, C_{1-3} alquila.

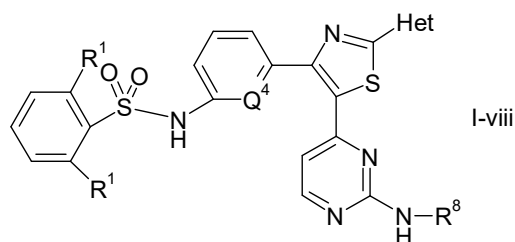
[0119] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são compostos de fórmula (I-vii) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis:



sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

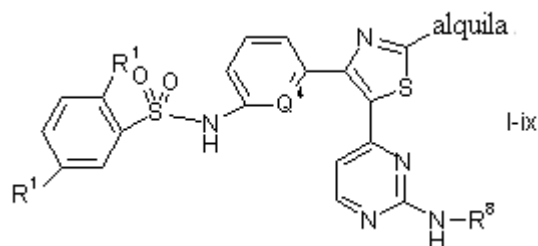
[0120] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são compostos de fórmula (I-viii) ou seus sais farmacologicamente

aceitáveis:



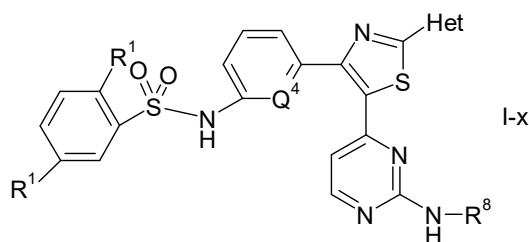
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[0121] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são compostos de fórmula (I-ix) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis:



sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[0122] Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são compostos de fórmula (I-x) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis:



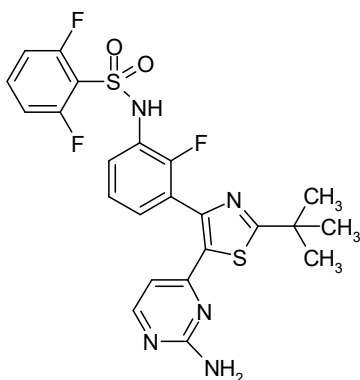
sendo que Q^4 é CH ou $C-R^2$ e todas as outras variáveis são como definido aqui.

[0123] Deve-se compreender que a presente invenção inclui todas as combinações e subconjuntos dos grupos particulares e/ou preferidos definidos acima.

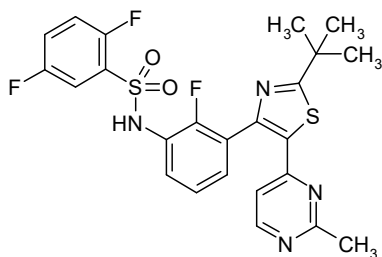
[0124] Exemplos específicos de compostos da presente invenção

incluem aqueles indicados nos Exemplos a seguir e também sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos exemplificados como a base livre e outros sais farmaceuticamente aceitáveis daqueles compostos exemplificados como sais.

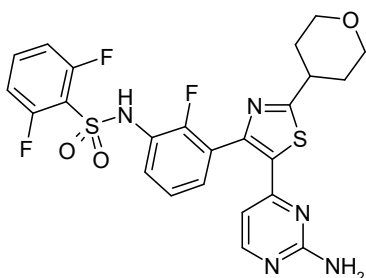
[0125] Compostos de fórmula (I) preferidos são selecionados dentre:



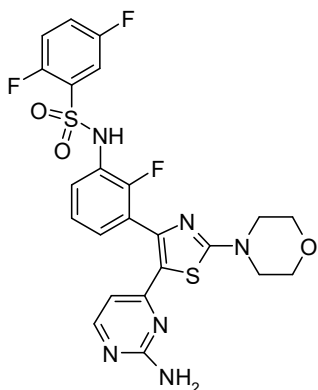
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,



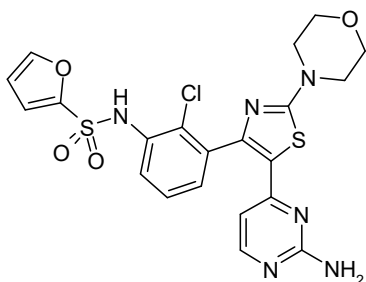
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,



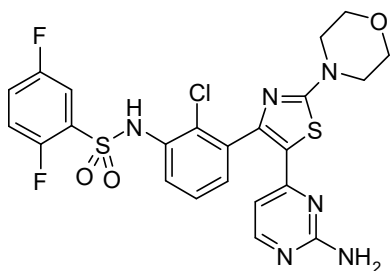
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,



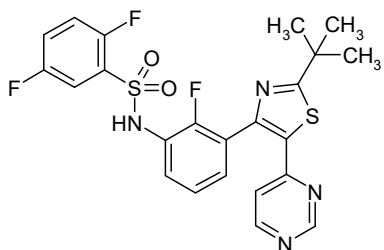
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,



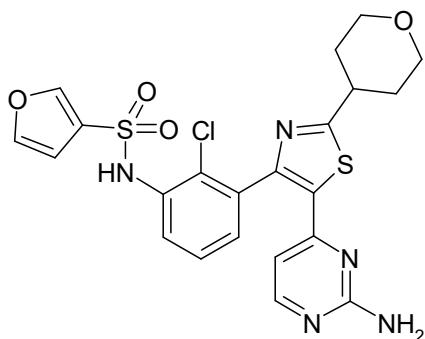
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida,



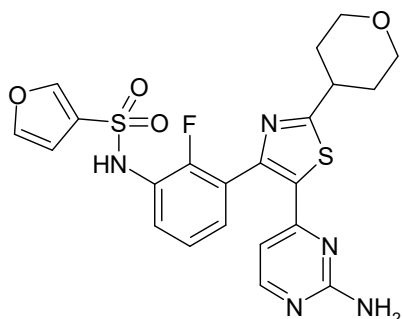
N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida, e



N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

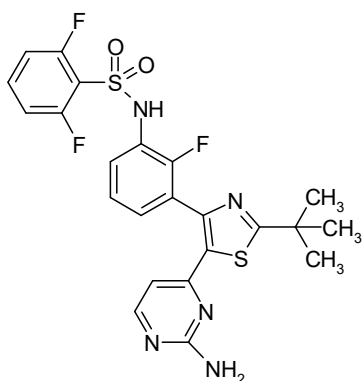


N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida

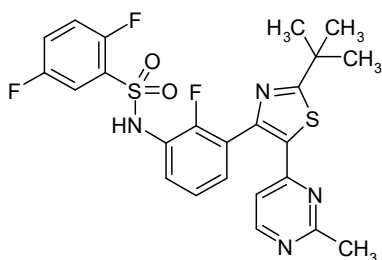


N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

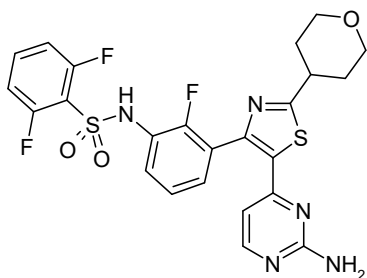
e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização, os compostos precedentes são em forma da base livre. Em particular, compostos preferidos de fórmula (I) incluem embora sem limitação:



N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,



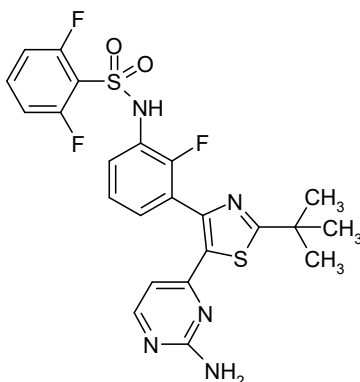
N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,



N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização, os compostos precedentes são em forma da base livre.

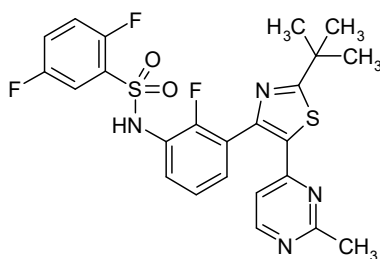
[0126] Um exemplo de um composto mais preferido de fórmula (I) é N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida,



e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em uma concretização, o composto é a base livre. Em outra concretização, o

composto é uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionada dentre as formas de sal de mesilato, sulfato, cloridrato e de sódio do composto.

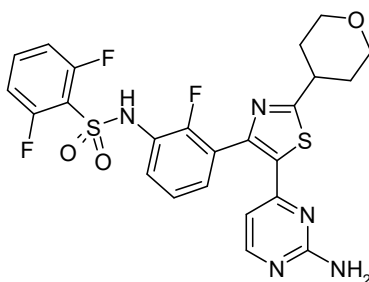
[0127] Outro exemplo de um composto mais preferido de fórmula (I) é N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida,



e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em uma concretização, o composto é a base livre. Em outra concretização, o composto é uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionada

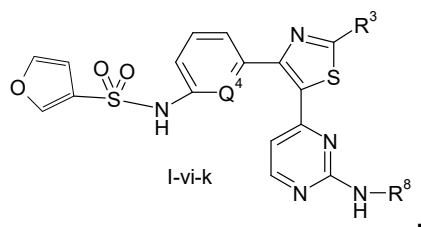
dentre as formas de sal de mesilato, sulfato, cloridrato e sódio do composto.

[0128] Outro exemplo de um composto mais preferido de fórmula (I) é N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

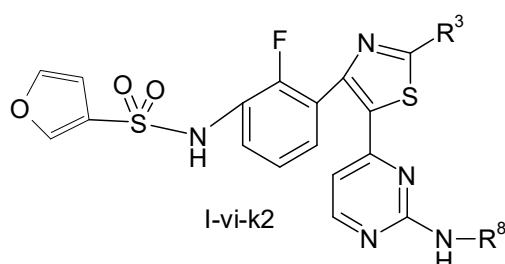
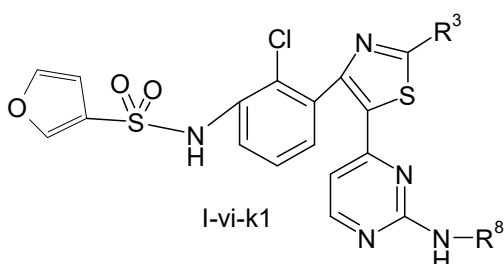


e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em uma concretização, o composto é uma base livre. Em outra concretização, o composto é uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionada dentre as formas de sal de mesilato, sulfato, cloridrato e sódio do composto.

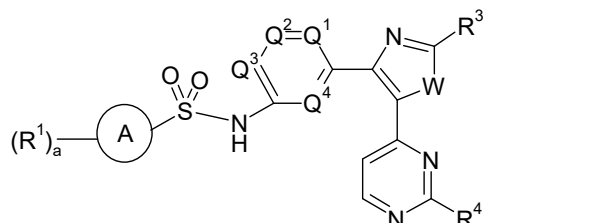
[0129] Com relação a compostos de fórmula (I-iv-k) discutidos acima



concretizações particularmente preferidas dos compostos são aqueles de (I-iv-k1) e (I-iv-k2),



[0130] De acordo com uma concretização da invenção, proporciona-se compostos de fórmula (I)



sendo que:

a é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^1 é igual ou diferente e é selecionado independentemente dentre halo, alquila, haloalquila, $-OR^6$, $-CO_2R^6$, $-NR^6R^7$, e $-CN$;

Anel A é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heterociclo com de 5 a 6 membros e heteroarila com de 5 a 6 membros, sendo que referido heterociclo e referido heteroarila apresentam, cada um, 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S;

cada um de Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 é CH, $C-R^2$ ou N, sendo que não mais do que um dentre Q^1 , Q^2 , Q^3 , e Q^4 é N;

cada R^2 é igual ou diferente e é independentemente halo, alquila, haloalquila, ou $-OR^6$;

W é $-O-$ ou $-S-$;

R^3 é H, alquila, haloalquila, alquilen-OH, NR^6R^7 , C_{3-6} cicloalquila, ou Het;

sendo que referido R^3 C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo,

C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, OH, $O-C_{1-3}$ alquila, oxo, $S(C_{1-3}$ alquila), SO_2 , NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila e $N(C_{1-3}alquila)_2$;

Het é um heterociclo com de 5 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo,

C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, $O-C_{1-3}$ alquila, C_{1-3} alquilen-O- C_{1-3} alquila, OH,

C_{1-3} alquilen-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, C_{1-3} alquilen- $SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$, CN, e $-CH_2CN$;

R^4 é H, alquila, haloalquila, alquenila, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, ou $-R^5-NR^6R^7$;

cada R^5 é igual ou diferente e é independentemente C_{1-4} alquilen;

cada R^6 e cada R^7 é igual ou diferente e é independentemente H, alquila ou haloalquila; e

R^8 é selecionado dentre H, alquila, haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, $-R^5-C_{3-6}$ cicloalquila, Het^2 , $-R^5-Het^2$,

$-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$,

$-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, e $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$;

sendo que referido R^8 C_{3-6} cicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, OH, O- C_{1-3} alquila, oxo, S(C_{1-3} alquila), SO_2 , NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ alquila e $N(C_{1-3}alquila)_2$, e $N(H)SO_2C_{1-3}alquila$; e

Het² é um heterociclo com de 4 a 6 membros apresentando 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, O e S e opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 C_{1-3} alquila ou 1 ou 2 substituintes que são iguais ou diferentes e são, cada um, selecionados independentemente dentre halo, C_{1-3} alquila, halo C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquileno-O- C_{1-3} alquila, OH, C_{1-3} alquileno-OH, oxo, $SO_2(C_{1-3}alquila)$, C_{1-3} alquileno- $SO_2(C_{1-3}alquila)$, NH_2 , $N(H)C_{1-3}alquila$, $N(C_{1-3}alquila)_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}alquila$, $C(O)(C_{1-3}alquila)$, $CO_2(C_{1-4}alquila)$, CN, e $-CH_2CN$;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0131] Aqueles versados na arte perceberão que os compostos de fórmula (I) podem ser usados como uma versão de sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem sais convencionais formados de bases ou ácidos orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis (i.e., não-tóxicos) e também sais de amônio quaternário. Sais representativos incluem os seguintes: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanol amina, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidoxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato (metanossulfonato), brometo de metila, nitrato de metila, sulfato de metila, maleato de monopotássio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato),

palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potássio, salicilato, sódio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato (metilbenzenossulfonato), trietiodeto, trimetilamônio e valerato. Outros sais, como oxálico e trifluoroacético, que não são, eles próprios, farmaceuticamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de compostos desta invenção e estes formam um aspecto adicional da invenção. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) encontra-se em forma da base livre. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) encontra-se em forma do sal de mesilato. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) encontra-se em forma do sal de sulfato. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) encontra-se em forma do sal de cloridrato. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) encontra-se em forma do sal de sódio. Determinadas versões de sais dos compostos podem ser solvatos, particularmente hidratos. Em uma concretização, o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo encontra-se em forma de um mono-, di-, tri- ou hemi- hidrato.

[0132] Processos para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos, como os compostos de fórmula (I) são convencionais na arte. Ver, p. ex., Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª edição, vol 1: "Principles and Practice".

[0133] Como o perceberão aqueles versados na arte, nos processos descritos abaixo para a preparação de compostos de fórmula (I), determinados intermediários podem encontrar-se em forma de sais farmaceuticamente aceitáveis do composto. Processos para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis de intermediários são conhecidos na arte e são análogos aos processos para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis de outros compostos, como os compostos de fórmula (I).

[0134] Acredita-se que compostos da invenção inibem uma ou mais

quinases e, em particular, uma ou mais quinases da família Raf (“inibidor de Raf”). Compostos da invenção também podem inibir uma ou mais outras quinases, e particularmente tirosina quinases. Determinados compostos da invenção podem inibir B-Raf (“inibidor de B-Raf”). Está bem documentado que se acredita que inibidores de Raf, incluindo inibidores de B-Raf, são úteis como agentes anticâncer e antitumor. Ver, p. ex., Davies (2002) *supra*, Garnett (2004) *supra*, e Zebisch (2006) *supra*. Acredita-se correntemente que os efeitos anticâncer e antitumor destes inibidores de quinase resultam da inibição de uma ou mais quinases da família Raf, e o efeito de referida inibição sobre linhas de células cujo crescimento e/ou disponibilidade é dependente da atividade de quinase de quinases da família Raf.

[0135] Compostos da invenção podem ser inibidores de Raf e que opcionalmente também inibem uma ou mais quinases da família ErbB (i.e., EGFR, ErbB2 e ErbB4). Determinados compostos da invenção podem inibem B-Raf e também inibir uma ou mais quinases da família ErbB (i.e., EGFR, ErbB2 e ErB4).

[0136] Alguns compostos da invenção podem ser inibidores seletivos de quinases da família Raf (“inibidor seletivo de Raf”), significando que a inibição preferencial de uma ou mais quinases da família Raf é significativamente maior do que de qualquer número de outras quinases, por exemplo, por um fator de 5 vezes ou mais.

[0137] No entanto, a presente invenção não se limita a compostos que são inibidores seletivos de uma ou mais quinases da família Raf, ao invés a presente invenção considera expressamente que determinados compostos da invenção podem apresentar atividade contra múltiplas quinases, incluindo quinases diferentes de quinases da família Raf. Por exemplo, compostos particulares da invenção podem apresentar atividade contra múltiplas outras quinases, incluindo, embora sem limitação, EGFR, ErbB2, ErbB4, IGF-1R, IR, IRR, Src, VEGFR, PDGFR,

Met, Lyn, Lck, Alk5, Aurora A e B, JNK, Syk, p38, BTK, FAK, Abl, CK1, cKit, receptores de eferina [Ephrin] (por exemplo EphB4), FGFR, Flt, Fyn, Hck, JAK, MLK, PKC α , Ret, Yes, e BRK, também. Compostos particulares da invenção podem ser considerados asseletivos ou não-seletivos, significando que eles não são considerados por alguém versado na arte como sendo seletivos para qualquer quinase particular relativamente a outras.

[0138] Como usado aqui, um inibidor de Raf é um composto que apresenta uma pIC₅₀ superiora cerca de 6 contra pelo menos uma quinase da família Raf no ensaio enzimático de inibição de Raf descrito abaixo e/ou uma IC₅₀ não superior a cerca de 5 μ M de potência contra pelo menos uma linha de células que expressa B-Raf quinase mutada (p. ex., A375P, Colo205, HT-29, SK-MEL-3, SK-MEL-28) nos ensaios de proliferação celular CellTiter-Glo e/ou azul de metileno descritos abaixo. Em uma concretização particular, um inibidor de Raf refere-se a um composto da invenção que apresenta uma pIC₅₀ superior a cerca de 6,5 contra pelo menos uma quinase da família Raf no ensaio enzimático de inibição de Raf descrito abaixo e uma IC₅₀ não superior a cerca de 500nM de potência contra pelo menos uma linha de células que expressa B-Raf quinase mutada nos ensaios de proliferação celular CellTiter-Glo e/ou azul de metileno descritos abaixo.

[0139] Um "inibidor de B-Raf" refere-se a um composto da invenção que apresenta uma pIC₅₀ superior a cerca de 6,5 contra B-Raf (incluindo mutantes de B-Raf) no ensaio enzimático de inibição de Raf descrito abaixo e uma IC₅₀ não superior a cerca de 500nM de potência contra pelo menos uma linha de células que expressa B-Raf quinase mutada no ensaio de proliferação celular CellTiter-Glo e/ou azul de metileno descrito abaixo.

[0140] A presente invenção proporciona compostos para uso na terapia médica em um mamífero, p. ex., um humano, que disto

necessita. A presente invenção proporciona métodos para o tratamento de várias condições em um mamífero que disto necessita, sendo que todas compreendem a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. Todos os métodos descritos aqui são aplicáveis a mamíferos e, particularmente, a humanos.

[0141] Como usado aqui, o termo “tratamento” ou “tratar” no contexto de métodos terapêuticos, refere-se a aliviar a condição especificada, eliminar ou reduzir os sintomas da condição, desacelerar ou eliminar a progressão, invasão, ou disseminação metastática da condição e prevenir ou retardar a reocorrência da condição em um sujeito previamente acometido. A presente invenção proporciona adicionalmente o uso dos compostos da invenção para a preparação de uma droga para o tratamento de várias condições em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita.

[0142] Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos para uso no tratamento de uma condição mediada por pelo menos um quinase da família Raf (p. ex., B-Raf) em um mamífero que disto necessita. A presente invenção proporciona um método para tratar uma condição mediada por pelo menos uma quinase da família Raf (p. ex., B-Raf) em um mamífero (p. ex., um humano) que disto necessita, sendo que referido método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva do composto da invenção.

[0143] Em outra concretização, a invenção proporciona compostos para uso na regulação, modulação, ligação ou inibição de uma ou mais quinases da família Raf (p. ex., B-Raf) em um mamífero. A invenção também proporciona métodos de regular, modular, ligar, ou inibir pelo menos uma quinase da família Raf (p. ex., B-Raf) por meio da administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. “Regular, modular, ligar ou inibir pelo menos

uma quinase da família Raf” refere-se à regulação, modulação, ligação ou inibição da atividade de pelo menos uma quinase da família Raf, e também à regulação, modulação, ligação ou inibição da superexpressão de um regulador a montante de pelo menos uma quinase da família Raf para inibir a potência celular de sua capacidade de sinalização.

[0144] Em uma concretização particular, a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de uma condição mediada por inatividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf (p. ex., B-Raf), ou um ativador a montante de uma ou mais quinases da família Raf em um mamífero. A invenção proporciona adicionalmente métodos para o tratamento de uma condição mediada por atividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf (particularmente B-Raf), em um mamífero que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona o uso de um composto da invenção para a preparação de uma droga para o tratamento de uma condição mediada por atividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf (particularmente B-Raf), em um mamífero. Um exemplo de uma condição mediada por atividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf inclui neoplasmas.

[0145] Por “atividade inapropriada” compreende-se que a atividade de quinase da família Raf que se desvia da atividade esperada para aquela quinase ou para um ativador a montante daquela quinase em um mamífero particular. A atividade inapropriada de uma quinase da família Raf pode originar-se de um mais dentre A-Raf, B-Raf ou c-Raf ou um ativador a montante de uma quinase da família Raf. Atividade inapropriada de quinase da família Raf pode apresentar a forma de, por exemplo, um aumento anormal de atividade, ou uma aberração no timing e/ou no controle da atividade de quinase da família Raf. Referida atividade inapropriada pode resultar, por exemplo, da superexpressão

ou mutação da quinase, ativador a montante, receptores ou ligante que leva à ativação inapropriada ou não-controlada da correspondente quinase ou receptor. Adicionalmente, considera-se também que atividade indesejada de quinase da família Raf pode residir em uma fonte anormal, como um neoplasma. Assim, o nível de atividade de quinase da família Raf não precisa ser anormal para ser considerado inapropriado no caso em que a atividade se derive de uma fonte anormal, incluindo, embora sem limitação, ativadores a montante (p. ex., Ras GTPases mutantes ativadas) ou neoplasma. Em um exemplo de atividade inapropriada de quinase da família Raf não resultante de mutação ou superexpressão de uma quinase da família Raf, atividade inapropriada de uma Ras GTPase pode resultar de mutação ou superexpressão de Ras GTPase, por exemplo a mutação G13D em KRas2, e pode levar à superativação da via MAPK mediada por atividade de quinase da família Raf.

[0146] Assim, em uma concretização, a presente invenção proporciona compostos para uso no tratamento de uma condição que resulta diretamente ou indiretamente de uma mutação de uma quinase da família Raf ou superexpressão de uma quinase da família Raf, ou uma mutação de um ativador a montante de uma quinase da família Raf ou superexpressão de um ativador a montante de uma quinase da família Raf em um mamífero que disto necessita. A presente invenção proporciona métodos para o tratamento de uma condição que resulta diretamente ou indiretamente de mutação de uma quinase da família Raf ou superexpressão de uma quinase da família Raf, ou uma mutação de um ativador a montante de uma quinase da família Raf ou superexpressão de um ativador a montante de uma quinase da família Raf em um mamífero que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. Em um aspecto adicional, a presente invenção

proporciona o uso de um composto da invenção para a preparação de uma droga para o tratamento de uma condição que resulta diretamente ou indiretamente da mutação de uma quinase da família Raf ou superexpressão de uma quinase da família Raf, ou uma mutação de um ativador a montante de uma quinase da família Raf ou superexpressão de um ativador a montante de uma quinase da família Raf em um mamífero. Condições que são mediadas por pelo menos uma quinase da família Raf, e particularmente condições mediadas por atividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf, incluindo aquelas que resultam diretamente ou indiretamente de mutação de uma quinase da família Raf, superexpressão de uma quinase da família Raf, ou mutação de um ativador a montante de uma quinase da família Raf ou superexpressão de um ativador a montante de uma quinase da família Raf são conhecidas na arte e incluem embora sem limitação neoplasmas.

[0147] Compostos da invenção também podem ser usados no tratamento de condições atenuadas pela inibição de uma quinase da família Raf (particularmente B-Raf). Proporciona-se adicionalmente métodos para tratar uma condição atenuada pela inibição de uma quinase da família Raf (particularmente B-Raf) em um mamífero que disto necessita, compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. Proporciona-se também o uso de um composto da invenção para a preparação de uma droga para o tratamento de uma condição atenuada pela inibição de uma quinase da família Raf (particularmente B-Raf) em um mamífero. Condições atenuadas pela inibição de uma quinase da família Raf (incluindo B-Raf) incluem embora sem limitação neoplasmas.

[0148] Assim, compostos da invenção podem ser usados no tratamento de um neoplasma, particularmente um neoplasma suscetível

(um câncer ou tumor) em um mamífero. A presente invenção também proporciona um método para tratar um neoplasma, particularmente um neoplasma suscetível em um mamífero que disto necessita, sendo que referido método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva do composto da invenção. A invenção também proporciona o uso de um composto da invenção para a preparação de uma droga para o tratamento de neoplasma, particularmente um neoplasma suscetível, em um mamífero.

[0149] “Neoplasma suscetível” como usado aqui refere-se a neoplasmas que são suscetíveis a tratamento por um inibidor de quinase e particularmente a neoplasmas que são suscetível a tratamento por um inibidor de Raf. Neoplasmas que foram associados com atividade inapropriada de uma ou mais quinases da família Raf e, particularmente, neoplasmas que apresentam mutação de uma quinase da família Raf, superexpressão de uma quinase da família Raf, ou mutação de um ativador a montante de uma quinase da família Raf ou superexpressão de um ativador a montante de uma quinase da família Raf, e são, portanto, suscetíveis a tratamento com um inibidor de Raf, são conhecidos na arte, e incluem tanto tumores e cânceres primários e metastáticos. Ver, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), the Wellcome Trust Sanger Institute, <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/> e aquelas referências indicadas nos fundamentos.

[0150] Exemplos específicos de neoplasmas suscetíveis no escopo da invenção incluem, embora sem limitação:

- adenocarcinoma de Barret;
- carcinomas do trato biliar;
- câncer de mama;
- câncer cervical;
- colangiocarcinoma;

tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (incluindo glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central),

câncer colorretal, incluindo carcinoma de colo do intestino grosso;

câncer gástrico;

carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço;

cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia;

carcinoma hepatocelular;

câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células;

câncer ovariano;

câncer endometrial;

câncer pancreático;

adenoma pituitário;

câncer da próstata;

câncer renal;

sarcoma;

cânceres de pele incluindo melanomas; e

cânceres da tireóide.

[0151] A lista precedente destina-se a revelar cada um dos neoplasmas indicados individualmente. Em uma concretização particular, o neoplasma suscetível é um neoplasma que apresenta uma

mutação em BRaf.

[0152] Assim, em uma concretização, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de qualquer um dentre adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide, ou qualquer subconjunto dos mesmos, em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da invenção ao mamífero (p. ex., humano).

[0153] Em uma concretização, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, ou câncer da tireóide, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0154] Em uma concretização particular, a presente invenção proporciona um método para tratar colangiocarcinoma, câncer

colorretal, melanoma, ou câncer da tireóide, ou qualquer subconjunto dos mesmos.

[0155] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer colorretal em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal

farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0156] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar melanoma em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização

particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0157] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar colangiocarcinoma em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-

amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-

difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0158] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-

fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0159] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer de mama em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0160] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer ovariano em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-

2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0161] Em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar câncer do pulmão não-pequenas células em um mamífero (p. ex., humano) que disto necessita. O método compreende administrar ao mamífero (p. ex., humano) uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I). Em uma concretização preferida, o composto é selecionado dentre

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanossulfonamida; e

N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida; e

N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida;

e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em outra concretização particular, o método compreende administrar N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida em forma de uma base livre ou de um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[0162] A presente invenção também proporciona o um[] composto de fórmula (I) para uso no tratamento de adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam

fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide, ou qualquer subconjunto dos mesmos, em um mamífero (p. ex., humano).

[0163] A presente invenção proporciona adicionalmente o uso de um composto de fórmula (I) para a preparação de uma droga para o tratamento de adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano;

câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide, ou qualquer subconjunto dos mesmos, em um mamífero (p. ex., humano).

[0164] Também é de conhecimento geral na arte que tumores podem sofrer metástase a partir de um primeiro locus ou locus primário para um ou mais outros tecidos ou sítios do corpo. Em particular, metástases para o sistema nervoso central (i.e., tumores secundários do SNC), e particularmente o cérebro (i.e., metástases para o cérebro), são bem documentadas para tumores e cânceres, como de mama, pulmão, melanoma, renal e colorretal. Como usado aqui, referência a usos ou métodos para tratamento ou tratamentos para um “neoplasma,” “tumor” ou “câncer” em um sujeito também inclui o uso para e o tratamento do tumor, câncer ou neoplasma primário, e onde apropriado, também o uso para e o tratamento de metástases (i.e., crescimento de tumor metastático).

[0165] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é câncer colorretal e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de câncer colorretal em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer colorretal em um mamífero (p. ex., humano).

[0166] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é melanoma, e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de melanoma em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de melanoma em um mamífero (p. ex., humano).

[0167] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é colangiocarcinoma, e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de colangiocarcinoma em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o

tratamento de colangiocarcinoma em um mamífero (p. ex., humano).

[0168] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é câncer da tireóide, e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer da tireóide em um mamífero (p. ex., humano).

[0169] Em uma concretização particular, o neoplasma suscetível é câncer de mama e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de câncer de mama em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer de mama em um mamífero (p. ex., humano).

[0170] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é câncer ovariano e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de câncer ovariano em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer ovariano em um mamífero (p. ex., humano).

[0171] Em outra concretização, o neoplasma suscetível é câncer do pulmão não-pequenas células, e a invenção proporciona compostos para uso no tratamento de câncer do pulmão não-pequenas células em um mamífero (p. ex., humano) e o uso de referidos compostos para a preparação de uma droga para o tratamento de câncer do pulmão não-pequenas células em um mamífero (p. ex., humano).

[0172] Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos no tratamento de cada uma das condições a seguir, ou podem ser usados para proporcionar efeitos aditivos ou potencialmente sinérgicos com determinadas quimioterapias, radiação, biológica ou imunoterápicas existentes (incluindo anticorpos monoclonais) e vacinas. Os compostos da invenção podem ser úteis para restaurar a efetividade de determinadas quimioterapias existentes e radiação, e ou sensibilidade crescente a determinadas quimioterapias e/ou radiação existentes.

[0173] Adicionalmente ao tratamento de neoplasmas suscetíveis, os compostos da invenção também podem ser usados no tratamento de outras condições atenuadas pela inibição de uma quinase da família Raf, como síndrome cardíco-fásico cutânea e doença do rim policístico.

[0174] Em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar um neoplasma suscetível em um mamífero que disto necessita compreendendo as etapas de:

(a) analisar uma amostra de referido neoplasma para determinar se uma mutação ativadora está presente na sequência codificante para B-Raf em células de referido neoplasma;

(b) selecionar um mamífero apresentando um neoplasm com uma mutação ativadora na sequência codificante para B-Raf; e

(c) administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ao mamífero selecionado na etapa (b).

[0175] Em determinadas concretizações, a mutação ativadora presente na sequência codificante para BRAF resulta em um BRAF apresentando uma substituição de aminoácidos selecionados do grupo que consiste de R462I, I463S, G464V, G464E, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, D594V, F595L, G596R, L597V, L597R, T599I, V600E, V600D, V600K, V600R, T119S, e K601E. Ver, por exemplo, Figura 2 de Halilovic e Solvit (2008) *Current Opinion in Pharmacology* 8:419-26.

[0176] Em uma concretização, a presente invenção proporciona um método para tratar um neoplasma suscetível em um mamífero que disto necessita compreendendo as etapas de:

(a) analisar uma amostra de referido neoplasma para determinar se uma mutação que codifica uma substituição de aminoácido V600E está presente na sequência codificante para B-Raf em células de referido neoplasma;

(b) selecionar um mamífero apresentando um neoplasma com uma mutação que codifica a mutação de aminoácido V600E em B-

Raf; e

(c) administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ao mamífero selecionado na etapa (b).

[0177] A substituição de aminoácidos V600E em B-Raf é descrita, por exemplo, em Kumar *et al.* (2004) *J Invest Dermatol.* 122(2):342-8. Esta mutação resulta comumente de uma mutação T1799A na sequência codificante para B-Raf humano. Assim, em uma concretização da presente invenção, a etapa de analisar uma amostra de referido neoplasma para determinar se uma mutação que codifica uma substituição de aminoácido V600E está presente na sequência codificante para B-Raf é realizada determinando-se se a sequência codificante para B-Raf em células do neoplasma contém a mutação T1799A.

[0178] O neoplasma pode ser selecionado dentre adenocarcinoma de Barret; carcinomas do trato biliar; câncer de mama; câncer cervical; colangiocarcinoma; tumores do sistema nervoso central incluindo tumores primários do SNC, como glioblastomas, astrocitomas (p. ex., glioblastoma multiforme) e ependimomas, e tumores secundários do SNC (i.e., metástases para o sistema nervoso central de tumores que se originam fora do sistema nervoso central); câncer colorretal incluindo carcinoma de colo do intestino grosso; câncer gástrico; carcinoma da cabeça e pescoço incluindo carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; cânceres hematológicos incluindo leucemias e linfomas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas, leucemia mielógena crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiplo e eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; câncer do pulmão incluindo câncer do pulmão de pequenas células e câncer do pulmão não-pequenas células; câncer ovariano; câncer endometrial; câncer pancreático; adenoma pituitário; câncer da próstata; câncer renal; sarcoma; cânceres de pele incluindo melanomas; e cânceres da tireóide.

[0179] Em concretizações particulares, o neoplasma é selecionado dentre câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer do pulmão não-pequenas células, câncer ovariano, e câncer da tireóide. Em uma concretização preferida, o neoplasma é melanoma.

[0180] Em uma concretização, o mamífero é um humano.

[0181] Em uma concretização, o composto da invenção é ,N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma concretização particular, o composto da invenção é mesilato de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida. Em uma concretização alternativa, o composto da invenção é N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0182] A amostra do neoplasma a ser analisada quanto à presença de mutações ativadoras de B-raf pode ser derivada de uma variedade de fontes incluindo, embora sem limitação, células simples, uma coleção de células, tecido, cultura de células, medula óssea, sangue ou outros fluidos corporais. O tecido ou fonte de células pode incluir uma amostra de biópsia de tecido, uma população selecionada de células, cultura de células, ou uma célula individual. Na seleção de uma amostra, deveria-se considerar o percentual da amostra que constitui células neoplásicas. Em algumas concretizações, a amostra do neoplasma é fixada usando-se um conservante antes da análise quanto à presença de uma mutação ativadora.

[0183] A etapa de analisar uma amostra do neoplasma para determinar se uma mutação ativadora está presente na sequência codificante para B-Raf em células de referido neoplasma pode ser realizada usando-se qualquer método conhecido na arte. Por exemplo,

a sequência codificante para B-raf em células da amostra pode ser analisada para determinar se ela contém uma mutação que resulta na expressão de B-Raf ativado. Métodos para detectar referidas mutações são bem conhecidos na arte. Ver, por exemplo, Whitcombe *et al.* (1999) *Nature Biotechnology* 17:804-7, Gibson (2006) *Clinica Chimica Acta* 363: 32-47, Kim e Misra (2007) *Annual Review of Biomedical Engineering* 9:289-320, e Patentes dos Estados Unidos nums. 6.326.145 e 6.270.967). Alternativamente, mutações ativadoras em B-Raf podem ser identificadas detectando-se diretamente a proteína B-raf ativada usando-se um agente (p. ex., um anticorpo) que se liga seletivamente a B-raf ativado.

[0184] Como usado aqui, o termo “quantidade terapeuticamente efetiva” significa uma quantidade de um composto da invenção que é suficiente, no sujeito em que é administrada, para eliciar uma resposta biológica ou clínica de uma cultura de células, tecido, sistema, mamífero (incluindo humano) que está sendo buscada, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. O termo também inclui seu escopo quantidades efetivas para incrementar função fisiológica normal. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção para o tratamento de uma condição mediada por pelo menos uma quinase da família Raf é uma quantidade suficiente para tratar a condição no sujeito particular. De maneira análoga, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção para o tratamento de um neoplasma suscetível é uma quantidade suficiente para tratar o neoplasma suscetível particular no sujeito. Em uma concretização da presente invenção, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção é uma quantidade suficiente para regular, modular, ligar ou inibir pelo menos uma quinase da família Raf. Mais particularmente, em uma concretização do tipo referido, a quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção é

uma quantidade suficiente para regular, modular, ligar ou inibir B-Raf.

[0185] A quantidade terapeuticamente efetiva precisa dos compostos da invenção dependerá de uma quantidade de fatores. Há variáveis inerentes aos compostos incluindo, embora sem limitação, as seguintes: peso molecular, atividade inibidora na quinase-alvo, absorção, biodisponibilidade, distribuição no corpo, penetração no tecido, meia-vida, metabolismo, ligação de proteína, e excreção. Estas variáveis determinam que dose de composto precisa ser administrada para se inibir a quinase-alvo em um percentual suficiente e num período de tempo suficiente para obter o efeito desejado sobre a condição que está sendo tratada (p. ex., neoplasma). De uma maneira geral, o objetivo será o de inibir a quinase-alvo em 50 % ou mais durante o maior tempo possível. A duração da exposição à droga só será limitada pela meia-vida do composto, e por efeitos secundários do tratamento que podem requerer a cessação da dosagem. A quantidade de composto administrada também dependerá de fatores relacionados com pacientes e doença incluindo, embora sem limitação, os seguintes: a idade, peso, medicações concomitantes e condição clínica do sujeito que está sendo tratado, a condição precisa que requer tratamento e sua severidade, a natureza da formulação, e a via de administração. Finalmente a dose dependerá do discernimento do médico ou veterinário responsável. Tipicamente, o composto da invenção será fornecido para tratamento na faixa de 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal do recipiente (mamífero) por dia ou por dose ou por ciclo de tratamento e, mais usualmente, na faixa de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia ou por dose ou por ciclo de tratamento. Assim, para um humano adulto de 70 kg que está sendo tratado para uma condição mediada por ou correlacionado com pelo menos uma quinase da família Raf, a quantidade efetiva por dia ou por dose ou por ciclo de tratamento seria usualmente de 1 a 2000 mg e esta quantidade pode ser dada em uma dose individual ou em doses

múltiplas por dia ou por dose ou por ciclo de tratamento. Regimes de dosagem podem variar significativamente e serão determinados e alterados com base na experiência clínica com o composto. O pleno espectro de regimes de dosagem pode ser usado compreendendo desde dosagem contínua (com doses diárias) até dosagem intermitente. Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) pode ser determinada como uma proporção da quantidade terapeuticamente efetiva do composto de fórmula (I) como a base livre. Considera-se que dosagens similares poderiam ser apropriadas para tratamento dos neoplasmas suscetíveis descritos acima.

[0186] Embora seja possível que, para uso na terapia, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção seja administrada como o químico bruto, e é apresentada tipicamente como o ingrediente ativo de uma composição farmacêutica ou formulação. Assim, a invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção. A composição farmacêutica pode compreender adicionalmente um ou mais veículos, diluentes, e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O veículo(s), diluente(s) e/ou excipiente(s) precisa(m) ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao seu recipiente. De acordo com outro aspecto da invenção proporciona-se um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica incluindo misturação de um composto da invenção com um ou mais veículos, diluentes e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0187] Formulações farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de doses unitárias contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dose unitária. Uma unidade do tipo referido pode conter, por exemplo, de 0,5 mg a 1 g, de preferência, de 1 mg a 700 mg,

mais preferivelmente de 5 mg a 100 mg de um composto da invenção (como uma base livre, solvato (incluindo hidrato) ou sal, em qualquer forma), dependendo da condição que está sendo tratada, da via de administração, e da idade, peso e condição do paciente. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária, dose semanal, dose mensal, uma sub-dose ou uma fração apropriada da mesma, de um ingrediente ativo. Adicionalmente, referidas formulações farmacêuticas podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia.

[0188] Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por meio de qualquer via apropriada, por exemplo pela via oral (incluindo cápsulas, tabletes, cápsulas enchidas com líquido, tabletes desintegrantes, tabletes de liberação imediata, retardada e controlada, tiras orais, soluções, xaropes, bucal e sublingual), retal, nasal, por inalação, tópica (incluindo transdérmica), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Referidas formulações podem ser preparadas por meio de qualquer método conhecido na arte da farmácia, por exemplo, colocando-se em associação o ingrediente ativo com o(s) veículo(s), excipiente(s) ou diluente. De uma maneira geral, o veículo, excipiente ou diluente usado na formulação farmacêutica é “não-tóxico,” significando que ele(s) é/são considerados seguro(s) para consumo na quantidade fornecida na composição farmacêutica, e “inerte” significando que ele(s) reage(m) ou não de forma considerável com, ou resulta em, um efeito indesejado sobre a atividade terapêutica do ingrediente ativo.

[0189] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, como cápsulas enchidas com líquido ou sólidas; tabletes de liberação imediata, retardada ou controlada; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em

líquidos aquosos ou não-aquosos; cremes batidos ou espumas comestíveis; emulsões líquidas óleo-em-água, emulsões líquidas água-em-óleo ou tiras orais, como tiras de gel de sílica impregnadas.

[0190] Por exemplo, para administração oral em forma de um tablete ou cápsula, o componente de droga ativo pode ser combinado com um veículo farmacêutico oral, como etanol, glicerol, água e análogos. Pós são preparados cominuindo-se o composto a um tamanho fino vantajoso e misturando-se com um veículo farmacêutico cominuído de maneira idêntica, como um carboidrato comestível, como, por exemplo, amido ou manitol. Também podem estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes e colorantes.

[0191] Cápsulas sólidas são confeccionadas preparando-se uma mistura de pó, como descrito acima, e enchendo-se bainhas de gelatina formadas. É possível adicionar deslizantes e lubrificantes, como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ou polietileno glicol sólido à mistura de pó antes da operação de enchimento. Também é possível adicionar um agente desintegrante ou solubilizante, como agar-agar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio para aperfeiçoar a disponibilidade da droga quando a cápsula é ingerida.

[0192] Além disso, quando desejado ou necessário, também é possível incorporar ligantes, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes vantajosos na mistura. Ligantes vantajosos incluem amido, gelatina, açúcares naturais, como glicose ou beta-lactose, corn adoçantes, gomas naturais e sintéticas, como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras e análogos. Lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sodium e análogos. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, agar, bentonita, goma xantano e análogos. Tabletes são formulados, por

exemplo, preparando-se uma mistura em pó, granulando ou despedaçando, adicionando um lubrificante e desintegrante e comprimindo-se em tabletes. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto, vantajosamente cominuído, com um diluente ou base como descrito acima, e opcionalmente, com um aglutinante, como carboximetilcelulose, um alginato, gelatina, ou polivinil pirrolidona, um retardante de solução, como parafina, um acelerador de ressorção, como um sal quaternário e/ou um agente de absorção, como bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada por meio de umedecimento com um ligante, como xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia, ou soluções de materiais celulósicos ou poliméricos, e forçada através de uma tela. Como uma alternativa para a granulação, a mistura em pó pode ser passada através da máquina de tabletização e isto resulta em pedaços formados imperfeitamente quebrados em grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados para impedir que venham a aderir às matrizes de formação de tabletes por meio da adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral. A mistura lubrificada é então comprimida em tabletes. Os compostos da presente invenção também podem ser combinados com um veículo inerte de fluxo livre e comprimidos em tabletes diretamente sem passar pelas etapas de granulação ou despedaçamento. É possível proporcionar um revestimento transparente ou opaco consistindo de um revestimento selante de *shellac*, um revestimento de açúcar ou material polimérico e um revestimento de polimento de cera. É possível adicionar colorantes a estes revestimentos para distinguir dosagens unitárias diferentes.

[0193] Fluidos orais, como soluções, xaropes e elixires podem ser preparados em forma de dosagem unitária de tal forma que uma dada quantidade contenha uma quantidade predeterminada do composto. Soluções e xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto

em uma solução aquosa vantajosamente aromatizada, enquanto que elixires são preparados por meio do uso de um veículo alcoólico farmaceuticamente aceitável. Suspensões podem ser formuladas dispersando-se o composto em um veículo farmaceuticamente aceitável. Também é possível adicionar solubilizantes e emulsificantes, como alcoóis de isoestearila etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos aromatizantes, como óleo de menta ou adoçantes naturais ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e análogos.

[0194] Onde apropriado, formulações de dosagem unitária para administração oral podem ser microencapsuladas. A formulação também pode ser preparada de forma a prolongar ou sustentar a liberação como, por exemplo, por meio de revestimento ou embutimento de material particulado em polímeros, cera ou análogos.

[0195] Os compostos da invenção também podem ser administrados em forma de sistemas de fornecimento de liposomas, como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Liposomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídeos, como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[0196] Os compostos da invenção também podem ser fornecidos por meio do uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos também podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de drogas objetiváveis. Referidos polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxiopropil-metacrilamida-fenol, poliidroxiethylaspartamida-fenol, ou polietileno óxido-polilisina substituído por radicais palmitoíla. Adicionalmente, os compostos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção da liberação de uma droga, por exemplo, ácido policêntrico, polépsilon

caprolactona, ácido poliidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de blocos reticulados ou anfifáticos de hidrogéis.

[0197] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como adesivos distintos destinados a permanecer em contato íntimo com a epiderme do recipiente durante um período prolongado. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser fornecido do adesivo por meio de iontoforese como descrito geralmente em *Pharmaceutical Research* (1986) 3(6):318.

[0198] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração tópica podem ser formuladas como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos. Para tratamentos de tecidos externos, como a pele, as formulações podem ser aplicadas como um unguento tópico ou creme. Quando formulado em um unguento, o ingrediente ativo pode ser usado com uma base de unguento parafínica ou uma que é miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado em um creme com uma base de creme óleo-em-água ou uma base água-em-óleo. Formulações farmacêuticas adaptadas para administrações tópicas no olho incluem gotas oftálmicas em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo vantajoso, particularmente um solvente aquoso. Formulações farmacêuticas adaptadas para administração tópica na boca incluem losangos, pastilhas e lavagens bucais.

[0199] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

[0200] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que o veículo é um sólido incluem um pó grosso apresentando um tamanho de partículas, por exemplo, na faixa de 20 a 500 microns que é administrado da maneira que toma rapé, i.e. por meio de inalação rápida por meio da passagem nasal a partir do recipiente do pó mantido

próximo do nariz. Formulações vantajosas em que o veículo é um líquido, para administração como um spray nasal ou como gotas nasais, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo.

[0201] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por meio de inalação incluem névoas ou pós de partículas finas, que podem ser gerados por meio de vários tipos de aerossóis pressurizados de doses predeterminadas, inaladores de doses predeterminadas, inaladores de pó seco, nebulizadores ou insufladores.

[0202] Formulações farmacêuticas adaptado para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tamões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em spray.

[0203] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções injetáveis estéreis aquosas e não-aquosas que podem conter antioxidantes, tamponantes, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação de tonicidade farmaceuticamente aceitável com o sangue do recipiente intencionado, e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de doses múltiplas, por exemplo, frascos e ampolas fechadas hermeticamente, e podem ser armazenadas em uma condição secada por congelamento (liofilizada) que requer apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões para injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e tabletes.

[0204] Deveria-se compreender que, adicionalmente aos ingredientes mencionados particularmente acima, as formulações podem incluir outros agentes convencionais na arte com relação ao tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas vantajosas para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

[0205] Nos métodos de tratamento e usos descritos acima, um composto da invenção pode ser usado sozinho, em combinação com um ou mais outros compostos da invenção ou em combinação com outros agentes ou métodos terapêuticos. Particularmente em métodos de tratamento de uma condição atenuada pela inibição de pelo menos uma quinase da família Raf e em métodos de tratamento de neoplasmas suscetíveis, considera-se a combinação com outros agentes quimioterápicos, biológicos, hormonais, anticorpos e de tratamento de suporte, e também a combinação com terapia cirúrgica e radioterapia. Agentes de tratamento de suporte incluem analgésicos, antieméticos e agentes usados para tratar efeitos colaterais hematológicos, como neutropenia. Analgésicos são bem conhecidos na arte. Antieméticos incluem, embora sem limitação, antagonistas de 5HT₃, como ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, palonosetrona e análogos; procloroperazina; metaclopramida; difenidramina; prometazina; dexametasona; lorazepam; haloperidol; dronabinol; olanzapina; e antagonistas de neurocinina-1, como aprepitante, fosaprepitante e casopitante administrados sozinhos ou em várias combinações.

[0206] O termo “quimioterápico” como usado aqui refere-se a qualquer agente químico apresentando um efeito terapêutico sobre o sujeito a quem está sendo administrado. Agentes “quimioterápicos” incluem, embora sem limitação, agentes antineoplásicos. Como usado aqui, “agentes antineoplásicos” incluem tanto agentes citotóxicos como agentes citostáticos incluindo terapias biológicas, imunológicas e de vacina. Terapias de combinação de acordo com a invenção compreendem, portanto, a administração de pelo menos um composto da invenção e o uso de pelo menos um outro método de tratamento. Em uma concretização, terapias de combinação de acordo com a invenção compreendem a administração de pelo menos um composto da invenção e terapia cirúrgica. Em uma concretização, terapias de

combinação de acordo com a invenção compreendem a administração de pelo menos um composto da invenção e radioterapia. Em uma concretização, terapias de combinação de acordo com a invenção compreendem a administração de pelo menos um composto da invenção e pelo menos um agente de tratamento de suporte (p. ex., pelo menos um agente antiemético). Em uma concretização, terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem a administração de pelo menos um composto da invenção e pelo menos um outro agente quimioterápico. Em uma concretização particular, a invenção compreende a administração de pelo menos um composto da invenção e pelo menos um agente antineoplásico.

[0207] Como um aspecto adicional, a presente invenção proporciona os métodos de tratamento e usos como descrito acima, que compreendem administrar um composto da invenção juntamente com pelo menos um agente quimioterápica. Em uma concretização particular, o agente quimioterápico é um agente anti-neoplásico. Em outra concretização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica como descrito acima compreendendo adicionalmente pelo menos um outro agente quimioterápico, mais particularmente, o agente quimioterápico é um agente anti-neoplásico. A invenção também proporciona métodos de tratamento e usos como descrito acima, que compreendem administrar um composto da invenção juntamente com pelo menos um agente de tratamento de suporte (p. ex., agente antiemético).

[0208] Os compostos da invenção e pelo menos um anti-neoplásico adicional ou terapia de tratamento de suporte podem ser usados em combinação concomitantemente ou sequencialmente em qualquer combinação terapeuticamente apropriada. A administração de um composto da invenção com um ou mais outros agentes anti-neoplásicos pode ser em combinação, de acordo com a invenção, por meio de administração concomitantemente em uma composição farmacêutica

unitária incluindo ambos ou todos os compostos, ou duas ou mais composições farmacêuticas separadas, cada uma incluindo um ou mais dos compostos. Os componentes da combinação podem ser administrados separadamente de uma maneira sequencial em que um ingrediente ativo é administrado primeiro, e o(s) outro(s) em segundo lugar ou vice versa. Referida administração sequencial pode ser temporalmente próxima ou temporalmente remota.

[0209] Quando um composto da invenção é usado em combinação com um agente anti-neoplásico e/ou agente de tratamento de suporte, a dose de cada composto pode diferir daquela quando o composto é usado sozinho. Doses apropriadas serão facilmente consideradas por aqueles com prática na arte. A dose apropriada do(s) composto(s) da invenção e o(s) outro(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s), e os timings relativos de administração serão selecionados de forma a se obter o efeito terapêutico combinado desejado, e isto encontra-se dentro da capacidade e do discernimento do médico responsável.

[0210] Tipicamente, qualquer agente quimioterápico que apresenta atividade contra um neoplasma suscetível que está sendo tratado pode ser usado em combinação com os compostos da invenção, desde que o agente particular seja clinicamente compatível com a terapia usando um composto da invenção. Agentes anti-neoplásicos típicos úteis na presente invenção incluem, embora sem limitação: agente alquiladores, anti-metabólitos, antibióticos antitumor, agentes antimetabólicos, inibidores de topoisomerase I e II, hormônios e análogos hormonais; retinóides, inibidores de via de transdução de sinal incluindo inibidores do crescimento celular ou da função do fator de crescimento, inibidores de angiogênese, e serina/treonina ou outros inibidores de quinase; inibidores de quinase dependentes de ciclina; terapias anti-sentido e agentes imunoterápicos, incluindo agentes monoclonais, vacinas ou outros agentes biológicos.

[0211] Agentes alquiladores são agentes anti-neoplásicos não fase-específicos e eletrófilos fortes. Tipicamente, agentes alquiladores formam ligações covalentes, por meio de alquilação, com DNA por meio de porções nucleofílicas da molécula de DNA, como fosfato, amino, e grupos hidroxila. Referida alquilação interrompe a função do ácido nucleico levando à morte celular. Agentes alquiladores podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima. Exemplos de agentes alquiladores incluem, embora sem limitação, mostardas de nitrogênio, como ciclofosfamidas, temozolamida, melfalano, e clorambucil; oxazafosfor-inos; sulfonatos de alquila, como busulfano; nitrosouréias, como carmustina; triazenos, como dacarbazina; e complexos de coordenação de platina, como cisplatina, oxaliplatina e carboplatina.

[0212] Agentes neoplásicos anti-metabólitos são agentes anti-neoplásicos fase-específicos que atuam na fase S (síntese do DNA) do ciclo celular por meio de inibição da síntese de DNA ou por meio de inibição da síntese da base purina ou pirimidina e, com isto, limitando a síntese de DNA. O resultado final da descontinuação da fase S é a morte celular. Agentes neoplásicos antimetabólitos podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima. Exemplos de agentes anti-neoplásicos antimetabólitos incluem, embora sem limitação, análogos de purina e pirimidina e compostos anti-folato, e mais especificamente, hidroxiuréia, citosina, arabinosida, raltrexed, tegafur, fluorouracila (p. ex., 5FU), metotrexato, citarabina, mecaptopurina e tioguanina.

[0213] Agentes antibióticos antitumor são agentes não fase-específicos, que se ligam a, ou intercalam com DNA. Tipicamente, referida ação disrompe a função ordinária dos ácidos nucleicos, levando à morte celular. Antibióticos antitumor podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e

métodos descritos acima. Exemplos de agentes antibióticos antitumor incluem, embora sem limitação, actinomicinas, como dactinomicina; antraciclinas, como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina e mitoxantrona; mitomicina C e bleomicinas.

[0214] Agentes antimicrotúbulos ou antimitóticos são agentes fase-específicos ativos contra os microtúbulos de células de tumor durante M ou a fase de mitose do ciclo celular. Agentes antimitóticos podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima. Exemplos de agentes antimitóticos incluem, embora sem limitação, diterpenóides, vinca alcalóides da vinca, inibidores de quinase semelhante a POLO (Plk, *polo-like kinase*) e inibidores de CenpE. Exemplos de diterpenóides incluem, embora sem limitação, paclitaxel e seu análogo docetaxel. Exemplos de alcalóides da vinca incluem, embora sem limitação, vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina. Inibidores de Plk são discutidos adicionalmente abaixo.

[0215] Inibidores de topoisomerase incluem inibidores de Topoisomerase II e inibidores de Topoisomerase I. Inibidores de topoisomerase II, como epipodofilotoxinas, são agente anti-neoplásicos derivados da planta mandrágora, que afetam tipicamente células nas fases S e G₂ do ciclo celular por meio de formação de um complexo terciário com topoisomerase II e DNA, causando quebras do filamento de DNA. As quebras de filamento acumulam-se e segue-se morte celular. Exemplos de epipodofilotoxinas incluem, embora sem limitação, etoposido e teniposido. Camptotecinas, incluindo camptotecina e derivados de camptotecina, são obteníveis ou em desenvolvimento como inibidores de Topoisomerase I. Exemplos de camptotecinas incluem, embora sem limitação amsacrina, irinotecano, topotecano, e as várias formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodióxi-20-camptotecina. Inibidores de topoisomerase podem ser

usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima.

[0216] Hormônios e análogos hormonais são compostos úteis para tratar cânceres em que há uma relação entre o(s) hormônio(s) e o crescimento e/ou a falta de crescimento do câncer. Hormônios antitumor e análogos hormonais podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima. Exemplos de hormônios e análogos hormonais que se acredita serem úteis no tratamento de neoplasmas incluem, embora sem limitação antiestrógenos, como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestranto, iodoxifeno e droloxifeno; anti-andrógenos; como flutamida, nilutamida, bicalutamida e acetato de ciproterona; adrenocorticosteróides, como prednisona e prednisolona; aminoglutetimida e outros inibidores de aromatase, como anastrozol, letrozol, vorazol, e exemestano; progestrinas, como acetato de megestrol; inibidores de 5α -redutase, como finasterida e dutasterida; e hormônios liberadores das gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormones*) e seus análogos, como agonistas e antagonistas de hormônio liberador de hormônio leutinizador (LHRH, *Leutinizing Hormone-releasing Hormone*), como luprolida de goserelina, leuprorelina e buserelina.

[0217] Retinóide(s) são compostos que se ligam a, e ativam pelo menos um receptor de ácido retinóico selecionado dentre $RAR\alpha$, $RAR\beta$, e $RAR\gamma$ e/ou compostos que se ligam a, e ativam pelo menos um dentre $RAR\alpha$, $RAR\beta$, e $RAR\gamma$ e também pelo menos um receptor retinóico X (RXR), incluindo RXR $RAR\alpha$, $RAR\beta$, e $RAR\gamma$. Retinóides para uso na presente invenção apresentam tipicamente afinidade por RAR, e particularmente por $RAR\alpha$ e/ou $RAR\beta$. No entanto, determinados retinóides sintéticos, como ácido 9-cis-retinóico também apresentam afinidade por ambos, RAR e RXR. Em uma concretização, o retinóide apresenta afinidade por $RAR\alpha$ (e agonista de $RAR\alpha$).

[0218] Exemplos de retinóides específicos que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção incluem: ácido reinóico; ácido *all-trans*-retinóico (“ATRA” também conhecido como “tretinoína”); tamibaroteno (“Am80”); ácido 9-*cis*-retinóico (ácido (2E,4E,6Z,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcicloex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraenóico) (também conhecido como “9-*cis*-Tretinoína”) (obtenível da Sigma); Isotretinoína (ácido (2Z,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-cicloexenil)nona-2,4,6,8-tetraenóico) (também conhecido como “ácido 13-*cis*-retinóico”) (ACCUTANE®); Am580 (ácido 4-(5,6,7,8-tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftamido) benzóico), Ver, M. Gianni, *Blood* 1996 87(4):1520-1531; TTNPB (ácido 4-[E-2-(5,6,7,8-tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzóico) (também conhecido como “Ro 13-7410”) Ver, M.F. Boehm *et al. J. Med. Chem.* 1994 37:2930 e R.P. Bissonnette *et al., Mol. Cell. Biol.* 1995 15:5576; e BMS753 (ácido 4-[[[(2,3-diidro-1,1,3,3-tetrametil-2-oxo-1H-inden-5-il)carbonil]amino]benzóico) Ver, USPN 6184256.

[0219] Outros agonistas de RAR α conhecidos na arte também podem ser usados na presente invenção.

[0220] Inibidores de vias de transdução de sinal são aqueles inibidores que bloqueiam ou inibem um processo químico que evoca uma alteração intracelular. Como usado aqui, estas alterações incluem, embora sem limitação, proliferação de células ou diferenciação ou sobrevivência de células. Inibidores de vias de transdução de sinal úteis na presente invenção incluem, embora sem limitação, inibidores de receptores tirosina quinase, não-receptores tirosina quinase, bloqueadores de domínio SH2/SH3, serina/treonina quinases, fosfatidil inositol-3-OH quinases, sinalização de mioinositol, e oncogenes Ras. Inibidores de vias de transdução de sinal podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima.

[0221] Várias proteínas tirosina quinase catalisam a fosforilação de

radicais tirosina específicos em várias proteínas envolvidas na regulação do crescimento celular. Referidas proteínas tirosina quinase podem ser classificadas amplamente como receptores ou não-receptores quinases.

[0222] Inibidores de receptores tirosina quinase que podem ser combinados com os compostos da invenção incluem aqueles envolvidos na regulação do crescimento celular, sendo que referidos receptores tirosina quinase são referidos por vezes como “receptores de fator de crescimento”. Exemplos de inibidores de receptor de fator de crescimento, incluem embora sem limitação, inibidores de: receptores de fator de crescimento de insulina (IGF-1R, IR e IRR); receptores da família de fatores de crescimento epidérmico (EGFR, ErbB2, e ErbB4); receptores de fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRs), receptores de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFRs), tirosina quinase com domínios como homologia de fator de crescimento epidérmico e similar a imunoglobulina (TIE-2), fator de estimulação de colônias de macrófagos (c-fms), c-kit, c-met, receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFRs), receptores de fator de crescimento de hepatócitos (HGFRs), receptores Trk (TrkA, TrkB, e TrkC), receptores de efrina (Eph) e o protooncogene RET.

[0223] Vários inibidores de receptor de fator de crescimento encontram-se em desenvolvimento e incluem antagonistas de ligantes, anticorpos, inibidores de tirosina quinase, oligonucleotídeos anti-sentido e aptâmeros. Qualquer um destes inibidores de receptor de fator de crescimento pode ser usado em combinação com os compostos da invenção em qualquer uma das composições e métodos/usos descritos aqui. Trastuzumab (Herceptin®) é um exemplo de um inibidor de anticorpo anti-erbB2 da função do fator de crescimento. Um exemplo de um inibidores de anticorpo anti-erbB1 da função do fator de crescimento é cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) é um exemplo

de um anticorpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Exemplos de inibidores de pequenas moléculas de receptores de fator de crescimento epidérmico incluem, embora sem limitação, lapatinib (TykerbTM) e erlotinib (TARCEVA®). Imatinib (GLEEVEC®) é um exemplo de um inibidor de PDGFR. Exemplos de inibidores de VEGFR incluem pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib e sorafenib.

[0224] Em uma concretização, a invenção proporciona métodos de tratamento de qualquer uma das várias condições enumeradas acima compreendendo administrar um composto da invenção em combinação com um inibidor de EGFR ou de ErbB. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com lapatinib. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com trastuzumab. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com erlotinib. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com gefitinib.

[0225] Em outra concretização, a presente invenção proporciona métodos de tratamento de qualquer uma das várias condições enumeradas acima compreendendo administrar um composto da invenção em combinação com um inibidor de VEGFR. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com pazopanib.

[0226] Tirosina quinases que não são quinases de receptor de fator de crescimento não-transmembrana são denominadas tirosina quinases não-receptor, ou intracelulares. Inibidores de não-receptores tirosina quinase são referidos por vezes como “agentes anti-metastáticos” e são

úteis na presente invenção. Alvos ou alvos potenciais de agentes anti-metastáticos, incluem, embora sem limitação, c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, Abl quinase (c-Abl e Bcr-Abl), quinase de adesão focal FAK (*focal adhesion kinase*) e tirosina quinase de Bruton (BTK). Quinases não-receptor e agentes, que inibem a função de não-receptor tirosina quinase, são descritas em Sinha, S. e Corey, S.J., (1999) *J. Hematother. Stem Cell Res.* 8:465-80; e Bolen, J.B. e Brugge, J.S., (1997) *Annu. Rev. of Immunol.* 15:371-404.

[0227] Bloqueadores de domínio SH2/SH3 são agentes que disrompem a ligação de domínio SH2 ou SH3 em uam variedade de enzimas ou proteínas adaptadoras incluindo, embora sem limitação, PI3-K subunidade p85, quinases da família Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) e Ras-GAP. Exemplos de inibidores de Src incluem, embora sem limitação, dasatinib e BMS-354825 (J.Med.Chem (2004) 47:6658-6661).

[0228] Inibidores de serina/treonina quinases também podem ser usados em combinação com os compostos da invenção em qualquer uma das composições e métodos descritos acima. Exemplos de inibidores de serina/treonina quinase que também podem ser usados em combinação com um composto da presente invenção incluem, embora sem limitação, inibidores de quinase similares a polo (família Plk p. ex., Plk1, Plk2, e Plk3), que desempenham um papéis críticos em processos reguladores no ciclo celular, incluindo a entrada e a saída da mitose; bloqueadores de cascata de quinase MAP, que incluem outros inibidores de quinase Ras/Raf, quinases reguladas por mitógeno ou extracelularmente (MEKs, *mitogen or extracellular regulated kinases*), e quinases reguladas extracelularmente (ERKs, *extracellular regulated kinases*); inibidores de Aurora quinase (incluindo inibidores de Aurora A e Aurora B); bloqueadores de membros da família de proteína quinase C (PKC), incluindo inibidores de subtipos de PKC (alfa, beta, gama,

épsilon, mu, lambda, iota, zeta); inibidores da família de quinases cap-B (I κ B) (IKK-alfa, IKK-beta); inibidores da família de PKB/Akt quinase; e inibidores de quinases de receptor TGF-beta. Exemplos de inibidores de Plk encontram-se descritos na publicação PCT nº WO04/014899 e WO07/03036. Outros exemplos de inibidores de serina/treonina quinase são conhecidos na arte. Em outra concretização, a presente invenção proporciona métodos de tratamento de qualquer uma das várias condições enumeradas acima compreendendo administrar um composto da invenção em combinação com um inibidor de Plk. Em uma concretização particular, os métodos da presente invenção compreendem administrar um composto da invenção em combinação com 5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol-1-il}-3-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etóxi]tiofeno-2-carboxamida.

[0229] Uroquinase, também referida como Ativador de Plasminogênio de tipo uroquinase (uPA, *urokinase-type Plasminogen Activator*), é uma serina protease. Ativação da plasmina serina protease dispara uma cascata de proteólise que está envolvida na trombólise ou degradação da matriz extracelular. A expressão elevada de uroquinase e vários outros componentes do sistema de ativação de plasminogênio foram correlacionados com malignidade de tumor incluindo vários aspectos da biologia do câncer, como adesão celular, migração e vias mitóticas celulares também. Inibidores da expressão de uroquinase podem ser usados em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima.

[0230] Inibidores do oncogene Ras também podem ser úteis em combinação com os compostos da presente invenção. Referidos inibidores incluem, embora sem limitação, inibidores de farnesiltransferase, geranil-geranil transferase, e CAAX proteases e também oligonucleotídeos anti-sentido, ribozimas e imunoterapia. Mostrou-se que referidos inibidores bloqueiam a ativação de Ras em células

contendo Ras mutante, atuando assim como agentes antiproliferativos.

[0231] Inibidores de quinases envolvidos no eixo de sinalização de IGF-1R também podem ser úteis em combinação com os compostos da presente invenção. Referidos inibidores incluem embora sem limitação inibidores de JNK1/2/3, PI3K, AKT e MEK, e inibidores da sinalização de 14.3.3. Exemplos de inibidores de AKT são descritos na Publicação PCT nº WO 2007/058850, publicado em 24 de maio de 2007 que corresponde ao Pedido PCT nº PCT/US2006/043513, depositado em 9 de novembro de 2006. Um inibidor de AKT particular aqui descrito é 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[[3S)-3-piperidinilmetil]óxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol.

[0232] Inibidores de sinalização do ciclo celular, incluindo inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDKs, *cyclin dependent kinases*) também são úteis em combinação com os compostos da invenção nas composições e métodos descritos acima. Exemplos de quinases dependentes de ciclina, incluindo CDK2, CDK4, e CDK6 e inibidores para os mesmos encontram-se descritos, por exemplo, em Rosania G. R., *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10:215-230.

[0233] Inibidores de angiogênese de receptor quinase também podem ser usados na presente invenção. Inibidores de angiogênese relacionados com VEGFR e TIE-2 são discutidos acima com relação a inibidores de transdução de sinal (ambos são receptores tirosina quinase). Outros inibidores podem ser usados em combinação com os compostos da invenção. Por exemplo, anticorpos anti-VEGF, que não reconhecem VEGFR (o receptor tirosina quinase), mas que se ligam ao ligante; inibidores de pequenas moléculas de integrina ($\alpha_v\beta_3$) que inibem a angiogênese; endostatina e angiostatina (não-RTK) também podem provar serem úteis em combinação com os compostos da invenção. Um exemplo de um anticorpo VEGFR é bevacizumab (AVASTIN®).

[0234] Inibidores de membros da família fosfatidil inositol-3-OH quinase incluindo bloqueadores de PI3-quinase, ATM, DNA-PK, e Ku também podem ser úteis em combinação com a presente invenção.

[0235] Também têm uso potencial, em combinação com os compostos da invenção, os inibidores de sinalização de mio-inositol, como bloqueadores de fosfolipase C e análogos de mioinositol.

[0236] siRNA, RNAi, polinucleotídeos de ácido nucleico bloqueado, e terapias anti-sentido também podem ser usados em combinação com os compostos da invenção. Exemplos de referidas terapias anti-sentido incluem aquelas dirigidas aos alvos descritos acima, como ISIS 2503 e abordagens de terapia gênica, como aquelas usando timidina quinase ou citosina desaminase. Agentes usados em regimes imunoterapêuticos também podem ser úteis em combinação com os compostos da invenção. Regimes imunoterápicos incluem abordagens ex-vivo e in-vivo para incrementar a imunogenicidade de células de tumor do paciente, como transfecção com citocinas (p. ex., IL-2, IL-4, GMCFS e MCFS), abordagens para incrementar a atividade de células T, abordagens com células imunes transfectadas com anticorpos anti-idiotípicos. Outro regime imunoterápico potencialmente útil consiste de anticorpos monoclonais com receptores de Fc de tipo selvagem que podem [eliciar] uma resposta imune no hospedeiro (p. ex., anticorpos monoclonais IGF-1R).

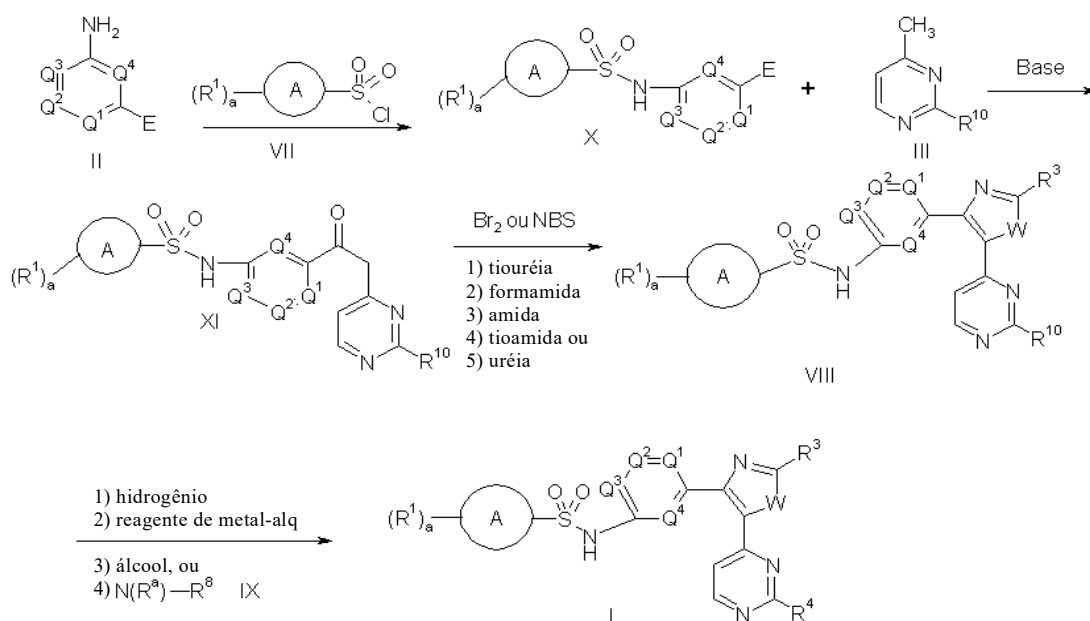
[0237] Agentes usados em regimes pró-apoptóticos (p. ex., oligonucleotídeo anti-sentido Bcl-2) também podem ser usados em combinação com os compostos da invenção. Membros da família Bcl-2 de proteínas bloqueiam apoptose. A regulação-para-cima de Bcl-2 foi ligada portanto à quimio-resistência. Estudos mostraram que o fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula membros anti-apoptóticos da família Bcl-2 (i.e., mcl-1). Portanto, estratégias projetadas para regular-para-baixo a expressão de Bcl-2 em tumores demonstraram benefício

clínico e encontram-se agora em ensaios de Fase II/III, ou seja, oligonucleotídeo anti-sentido G3139 bcl-2 da Genta. Referidas estratégias usando a estratégia do oligonucleotídeo anti-sentido para Bcl-2 são discutidas em Water, J.S., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* (2000) 18:1812-1823; e Kitada, S., *et al.*, *Antisense Res. Dev.* (1994) 4:71-79.

[0238] Compostos da invenção podem ser preparados usando-se os processos descritos abaixo. Em todos os esquemas descritos abaixo, compreende-se que grupos protetores podem ser usados onde necessário de acordo com princípios gerais conhecidos por aqueles com prática na arte, por exemplo, ver Green, T.W. e Wuts, P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons. A seleção de um grupo protetor particular e processos para a instalação e remoção de grupos protetores encontram-se dentro da prática daqueles versados na arte. A seleção de processos para a instalação e remoção de grupos protetores e também as condições de reação e a ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação de compostos da invenção.

[0239] Compostos da invenção podem ser preparados vantajosamente por meio dos métodos delineados no Esquema 1 abaixo.

Esquema 1



sendo que:

R^{10} é halo (de preferência, cloro) ou tiometila;

E é um éster carboxílico vantajoso ou equivalente de éster carboxílico, particularmente um metil éster, etil éster, ou amida de Weinreb;

R^a é H ou CH_3 ;

alq é alquila ou alquenila; e

todas as outras variáveis são como definido acima.

[0240] Neste, e em Esquemas de reação subsequentes, NBS é N-bromosuccinimida.

[0241] O processo para a preparação dos compostos da invenção de acordo com o Esquema 1 (todas as fórmulas e todas as variáveis tendo sido definidas acima) compreende as etapas de:

a) reagir um composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (VII) para preparar um composto de fórmula (X);

b) condensar o composto de fórmula (X) com uma pirimidina substituída de fórmula (III) para preparar um composto de fórmula (XI);

c) reagir o composto de fórmula (XI) com um agente bromador vantajoso, seguido de reação com um dentre:

i) uma tiouréia,

ii) uma formamida,

iii) uma amida,

iv) uma tioamida, ou

v) uma uréia;

para preparar um composto de fórmula (VIII);

d) reagir o composto de fórmula (VIII) com um dentre:

i) hidrogênio molecular

ii) um reagente de metal alquila ou reagente de metal alquenila

iii) um álcool, ou

iv) um composto de fórmula (IX): $N(R^a)-R^8$, sendo que R^a é H ou CH_3 ,

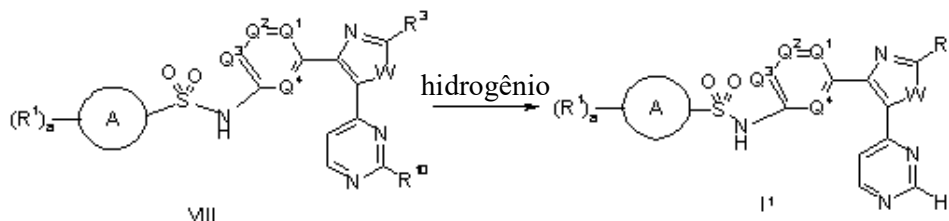
para preparar um composto de fórmula (I);

e) opcionalmente converter o composto de fórmula (I) a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

f) opcionalmente converter o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um composto de fórmula (I) diferente ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0242] A ordem das etapas precedentes não é crítica aos processos da presente invenção e o processo podem ser realizados em qualquer ordem vantajosa de etapas.

[0243] Compostos de fórmula (I) sendo que R^4 é H pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (VIII) com uma fonte de hidrogênio molecular na presença de um catalisador de metal de transição.



sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0244] Condições apropriadas para a reação de redução serão perceptíveis por aqueles com prática na arte e incluem hidróxido de paládio sobre carbono, paládio sobre carbono, platina sulfetada OK sobre carbono, ou níquel Raney usando formiato de amônio ou outra fonte vantajosa de hidrogênio molecular ou, alternativamente, sob atmosfera de hidrogênio. A reação pode ser realizada em um solvente inerte à pressão atmosférica ou sob pressão elevada. A reação pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 25 °C a 80°C, de preferência, de 50 a 70 °C. Solventes inertes vantajosos incluem, embora sem limitação, etanol, metanol, e acetato de etila.

[0245] Compostos de fórmula (I) sendo que R^4 é alquila, haloalquila, alquenila, $-R^5-OR^6$, $R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$ ou $-R^5-NR^6R^7$, podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula (VIII) com um reagente de metal de alquenila ou alquila, como compostos apresentando a fórmula Alk_nMX_m ou $X_mMR^5-CO_2R^6$

sendo que Alk é alquila ou alquenila;

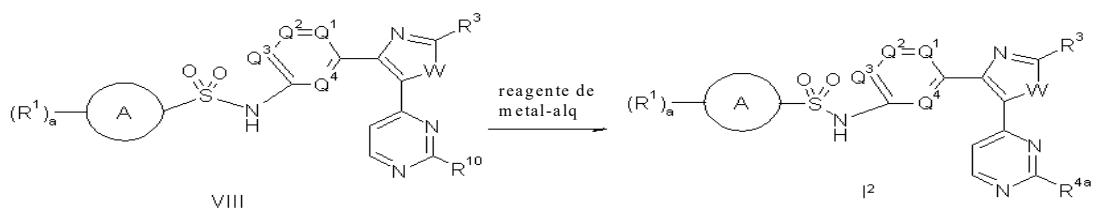
n é 1, 2, 3 ou 4;

M é um metal de transição, como Zn, B ou Sn;

X é halo, particularmente Cl ou Br;

m é 0, 1 ou 2; e

todas as outras variáveis são como definido acima.



sendo que

R^{4a} é alquila, haloalquila, alquenila, $-R^5-OR^6$, ou $R^5-CO_2R^6$;

e

todas as outras variáveis são como definido acima.

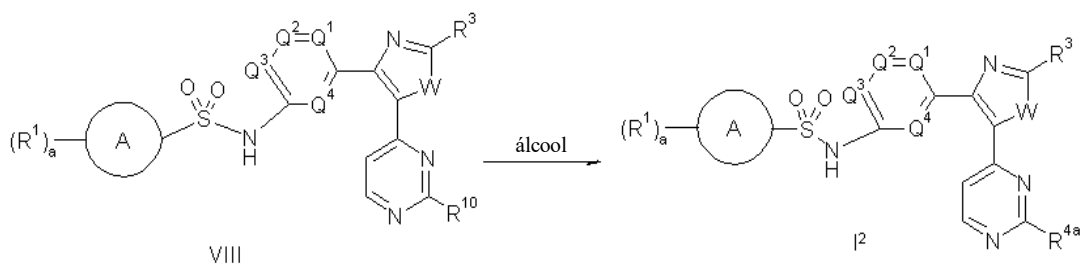
[0246] Exemplos específicos de reagentes de metal alquenila ou alquila vantajosos incluem, embora sem limitação, dialquil-zinco, halogenetos de alquil-zinco, alquilboranos, alquenilboranos, alquenilboratos e alquenilestananos, seja encontrados comercialmente ou que podem ser preparados por aqueles com prática ordinária na arte, por meios convencionais.

[0247] Em particular, a reação é realizada na presença de uma fonte de paládio, opcionalmente um ligante de fosfino e opcionalmente uma base em um solvente inerte vantajoso. Exemplos de fontes de paládio vantajosas incluem, embora sem limitação, bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), diclorobis(trifenilfosfino)-paládio (II) ou acetato(2'-di-*t*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paládio (II).

Exemplos de ligantes de fosfino vantajosos incluem, embora sem limitação, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno e trifenilfosfino. Exemplos de bases vantajosas incluem, embora sem limitação, acetato de potássio, carbonato de cézio, metóxido de sódio, e trietilamina. Exemplos de solventes inertes vantajosos incluem, embora sem limitação, THF, tolueno, *N,N*-dimetilformamida ou 1,4-dioxano, ou isopropanol no caso de alquenilaboratos. A reação pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 25 °C a 100°C.

[0248] Um composto de fórmula (I²) sendo que R⁴ é alquenila, pode ser convertido a um composto de fórmula (I) sendo que R⁴ é -R⁵-SO₂R⁶, -R⁵-Het ou -R⁵-NR⁶R⁷ por meio de reação com um nucleófilo apropriado. Por exemplo, um composto de fórmula (I) sendo que R⁴ é -R⁵-SO₂R⁶, ou -R⁵NR⁶R⁷ pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (I²) sendo que R⁴ é alquenila com um tiol ou amina, respectivamente. Condições de reação para referidas transformações são conhecidas por aqueles versados na arte.

[0249] Compostos de fórmula (I) em que R⁴ é -OR⁶, são preparados reagindo-se um composto de fórmula (VIII) com um álcool vantajoso.

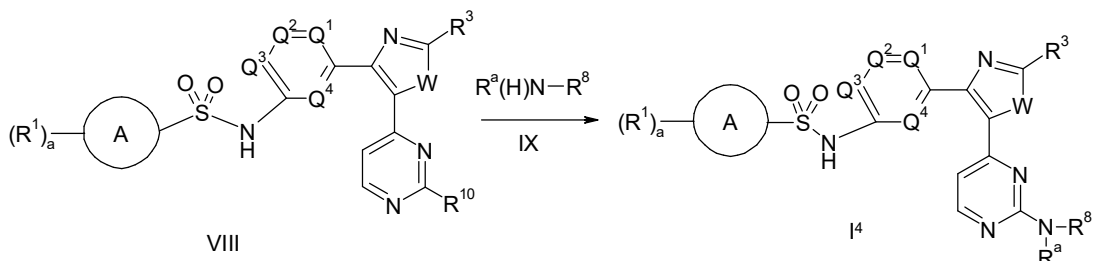


sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0250] Exemplos específicos de alcoóis vantajosos incluem, embora sem limitação, metanol, etanol, n-propanol ou n-butanol. A reação pode ser realizada opcionalmente na presença de uma base, como, embora sem limitação carbonato de cézio, metóxido de sódio, e trietilamina.

[0251] A reação é realizada tipicamente a uma temperatura de cerca de 50-120 °C, à pressão atmosférica ou pressão elevada e opcionalmente em um microondas.

[0252] Compostos de fórmula (I) sendo que R^4 é $N(H)R^8$ (i.e., compostos de fórmula (I⁴)) são preparados por meio de reação de um composto de fórmula (VIII) com um composto de fórmula (IX).



sendo que R^a é H ou CH_3 e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0253] Aqueles versados na arte perceberão que as condições requeridas para a reação acima diferirão dependendo da definição de R^{10} . Quando R^{10} é halo (de preferência, cloro), a reação é realizada geralmente em um solvente ou pura. Solventes vantajosos incluem, embora sem limitação, isopropanol, metanol, 1,4-dioxano, etanol, dimetilacetamida, trifluoroetanol, e N,N-dimetilformamida. A reação é realizada tipicamente a uma temperatura de cerca de 30 a cerca de 120°C, ou opcionalmente em um aparelho de microondas. Na concretização em que R^4 é NH_2 , a reação é realizada com uma fonte de amônia, por exemplo, amônia em metanol ou, de preferência, hidróxido de amônio. A reação é realizada tipicamente sem a adição de outros solventes e a temperaturas de cerca de 60 °C a cerca de 120 °C, em um vaso de reação fechada hermeticamente ou, opcionalmente, em um aparelho de microondas. Como o perceberão aqueles versados na arte da química orgânica, também pode ser desejável instalar grupos protetores apropriados antes de reagir o composto de fórmula (VIII) com o composto de fórmula (IX). Por exemplo, na concretização, em que R^4 é um grupo contendo uma amina primária ou secundária pendente, a adição é realizada, de preferência, quando a amina pendente é protegida como, por exemplo, seu correspondente carbamato de t-butila ou

trifluoracetamida. A escolha, instalação e remoção de grupos protetores apropriados para reações, como isto é convencional na arte. Compostos de fórmula (IX) são comercialmente obteníveis ou podem ser sintetizados usando-se técnicas convencionais na arte.

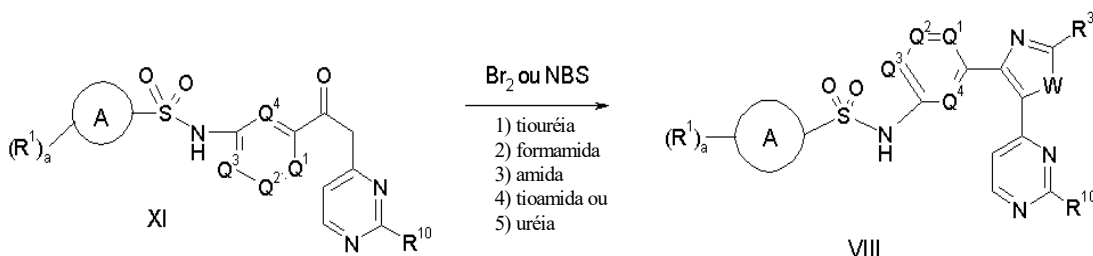
[0254] Quando R^{10} é tiometila, o tiometila pode ser primeiramente convertido a um grupo de saída mais vantajoso, por exemplo sulfóxido, sulfona, ou cloreto. O tiometila pode ser convertido em um sulfóxido ou sulfona por meio de oxidação com uma agente oxidante apropriado, por exemplo oxona, periodato de sódio, ou ácido *meta*-cloroperbenzóico, em um solvente apropriado, por exemplo diclorometano, metanol, ou água. Aqueles versados na arte perceberão que isto produzirá um análogo do composto de fórmula (VIII) em que R^{10} é um sulfóxido ou sulfona. O produto oxidado pode então ser reagido com o composto de fórmula (IX) para preparar um composto de fórmula (I).

[0255] Estas reações são realizadas geralmente em um solvente vantajoso, por exemplo 2-propanol, dimetilacetamida, ou dioxano, opcionalmente com a adição de ácido, por exemplo, ácido clorídrico, e a uma temperatura de 25 a 110°C, de preferência, de 70 a 90°C, ou em um reator de microondas a uma temperatura de 90 a 220°C, de preferência, de 160 a 190°C.

[0256] Alternativamente, a sulfona ou sulfóxido de dimetila pode ser convertido à correspondente hidroxil pirimidina por meio de reação com um ácido aquoso apropriado, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido acético, a uma temperatura de 25 a 110°C, de preferência, de 70 a 90°C. A hidroxil pirimidina pode então ser convertida a um cloreto usando-se um reagente clorador apropriado, por exemplo, oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionila, opcionalmente em um solvente, por exemplo, diclorometano, a uma temperatura de 25 a 120°C, de preferência, de 60 a 80°C. Aqueles versados na arte

perceberão que este processo produzirá um composto de fórmula (VIII) sendo que R^{10} é cloro, que pode ser reagido com um composto de fórmula (IX) como descrito acima.

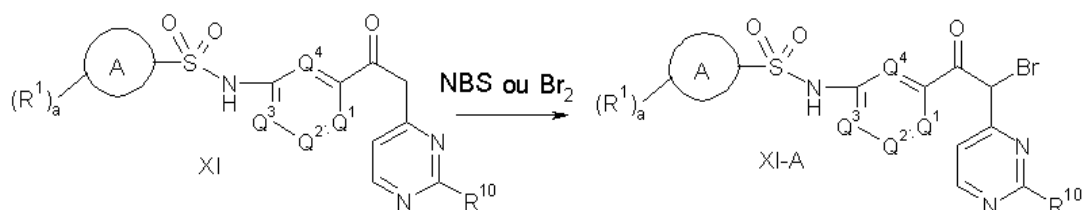
[0257] Compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula (XI) com um reagente bromatador adequado, particularmente bromo ou NBS, seguido de reação com um dentre: 1) uma tiouréia, 2) uma formamida 3) uma amida 4) uma tioamida ou 5) uma uréia dependendo de se o tiazol ou oxazol, e que substituintes R^3 particulares são desejados.



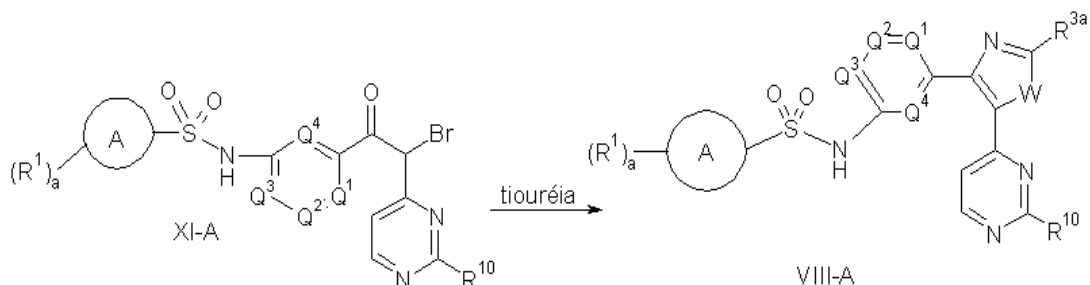
sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0258] Neste e em Esquemas subsequentes, referência a tiouréia, formamida, amida, tioamida ou uréia em conexão com este tipo de reação refere-se a tiouréia não-substituída, formamida, amida, tioamida ou uréia e seus análogos substituídos. Em particular, a tiouréia, formamida, amida, tioamida ou uréia pode ser substituída pelo grupo R^3 desejado. Análogos substituídos vantajosamente de tiouréia, formamida, amida, tioamida ou uréia são comercialmente obteníveis ou podem ser preparados usando-se técnicas convencionais.

[0259] Quando um aminotiazol (i.e., o composto de fórmula (VIII) em que W é S e R^3 é $-NR^6R^7$ ou Het é desejado, a reação pode ser realizada por meio da bromação inicial de um composto de fórmula (XI) usando-se um reagente bromatador apropriado, por exemplo, bromo em solvente, como ácido acético ou NBS.



[0260] A reação é realizada tipicamente em um solvente apropriado, por exemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, ou N,N-dimetilacetamida, e a uma temperatura de 25 a 50°C, particularmente de 25°C. O análogo bromado (i.e., um composto de fórmula (XI-A)) é então reagido com uma tiouréia apropriadamente substituída.



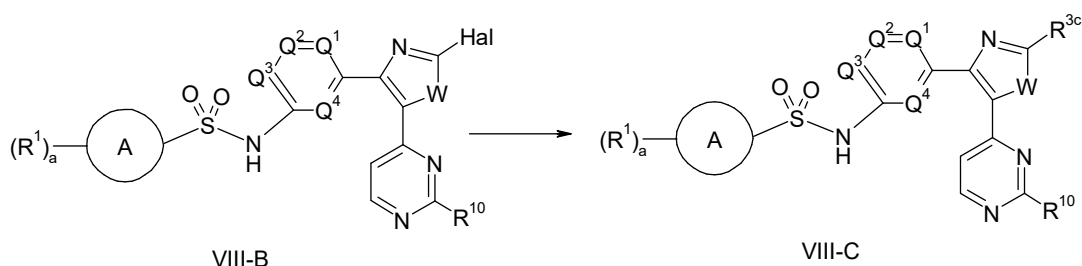
sendo que W é S, R^{3a} é -NR⁶R⁷ ou Het e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0261] A reação é realizada tipicamente em um solvente apropriado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, ou acetonitrilo, opcionalmente na presença de uma base vantajosa, por exemplo, carbonato de magnésio ou bicarbonato de sódio, e a uma temperatura de 25 a 90°C, particularmente de 25 a 50°C. Aqueles versados na arte perceberão que a tiouréia pode ser não substituída, resultando assim em um composto de fórmula (VIII) sendo que R³ é NH₂; ou a tiouréia pode portar um ou mais substituintes adicionais em um dos átomos de nitrogênio.

[0262] Nesta e em reações subsequentes, um composto, como um composto de fórmula (VIII), sendo que R³ é um grupo amino (i.e., -NR⁶R⁷), pode ser convertido adicionalmente a um composto correspondente, sendo que R³ é diferente de amino (ou amino substituído) usando-se as técnicas aqui descritas e aquelas

consistente com a definição de R^3 com referência a compostos de fórmula (I).

[0266] Um exemplo de uma reação do tipo referido é similar ao método de J. Tsuji “Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis”, Wiley, Chichester, UK, 1995, envolvendo reação do halo-tiazol de fórmula (VIII-B) com um reagente capaz de ser submetido a acoplamento à base de paládio para preparar compostos de fórmula (VIII-C) sendo que R^{3c} é alquila, haloalquila, ou alquenila.



sendo que Hal é halogênio;

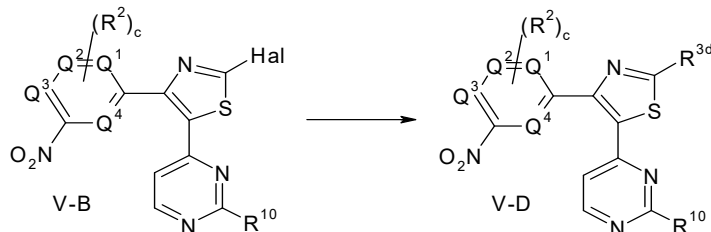
R^{3c} é alquila, haloalquila ou alquil-OH; e

todas as outras variáveis são como definido acima.

[0267] Por exemplo, o halo-tiazol de fórmula (VIII-B) pode ser reagido com um ácido borônico, éster de boronato, alquil estanho, alquil zinco ou reagente de Grignard, em um solvente apropriado, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, ou dimetilformamida, na presença de um catalisador capaz de induzir uma transformação do tipo referido, particularmente um catalisador de paládio, por exemplo, paládio-diclorobistrifenilfosfino, e a uma temperatura de 25 a 150°C, de preferência, de 25 a 60°C. Aqueles versados na arte perceberão que estas reações de acoplamento requerirão frequentemente a adição de uma base vantajosa, como carbonato de sódio aquoso, carbonato de cézio, ou trietilamina e/ou a adição de um ligante vantajoso para a espécie de paládio, por exemplo, um trialquilfosfino ou um triarilfosfino, por exemplo, trifenilfosfino.

[0268] Outro exemplo de uma reação do tipo referido envolve a reação do halo-tiazol de fórmula (V-B) com um reagente capaz de

deslocar o brometo, por exemplo, uma amina, como piperidina, metilamina, ou metil piperazina.



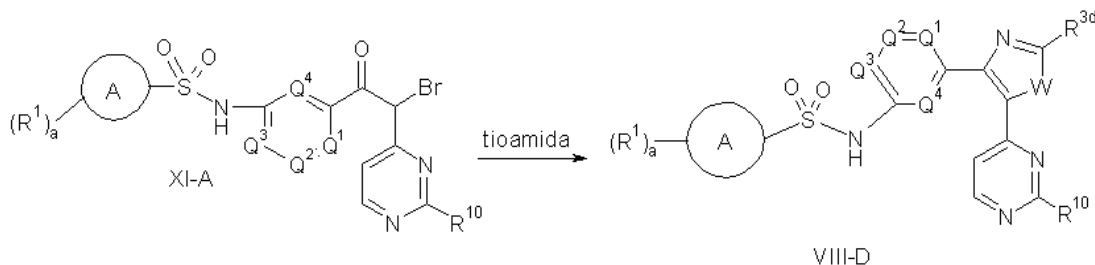
sendo que Hal é halogênio;

R^{3d} é $-NR^6R^7$; e

todas as outras variáveis são como definido acima.

[0269] No caso de reagir um halo-tiazol de fórmula (VIII-B) com uma amina ou amina substituída (p. ex., dimetilamina) a reação é realizada geralmente por meio de reação do composto de fórmula (V-B) com a amina ou amina substituída opcionalmente em um solvente vantajoso, como 2-propanol, dioxano, ou dimetilformamida, a uma temperatura de 25°C a 150°C, de preferência, de 50 a 90°C, opcionalmente na presença de um ácido vantajoso, por exemplo, ácido clorídrico.

[0270] De acordo com outro processo de produção de um tiazol substituído de fórmula (VIII), um composto de fórmula (XI-A) é reagido com uma tioamida, por exemplo, tioacetamida, para preparar um composto de fórmula (VIII-D) sendo que R^{3d} é alquila.

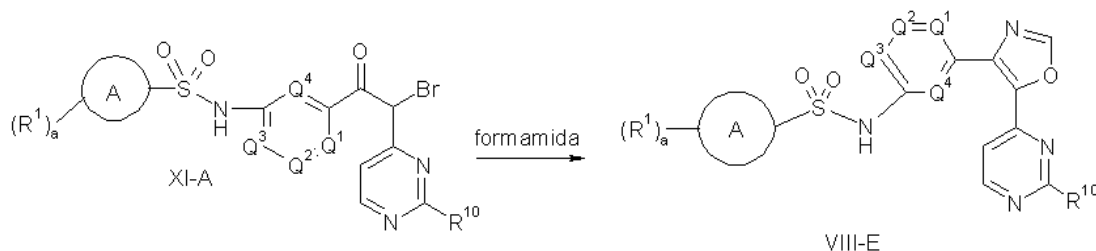


sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0271] Tioamidas substituídas por alquila para uso neste processo são comercialmente obteníveis ou podem ser preparadas usando-se técnicas convencionais. Tipicamente, a reação é realizada

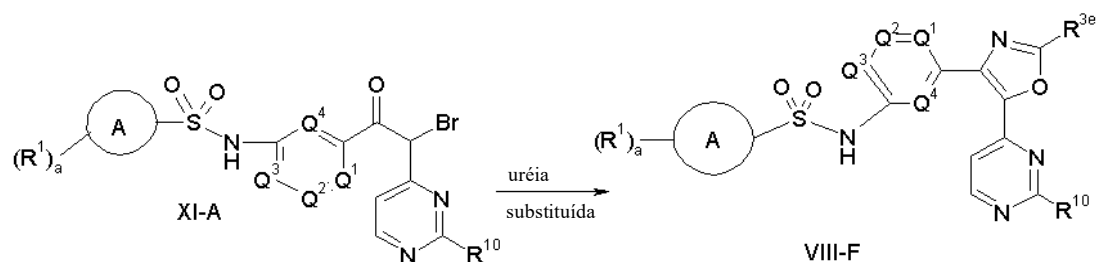
em um solvente apropriado, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, ou acetonitrilo, particularmente dimetilformamida ou *N,N*-dimetilacetamida, opcionalmente na presença de uma base vantajosa, por exemplo, carbonato de magnésio ou bicarbonato de sódio, e a uma temperatura de 35 a 100°C, de preferência, de 50 a 80°C.

[0272] Na concretização em que um oxazol de fórmula (VIII) é desejado, sendo que R^3 é H, a reação pode ser realizada reagindo-se o composto de fórmula (XI-A) com formamida na presença de um ácido, como ácido sulfúrico, e a uma temperatura de 60 a 150°C, de preferência, de 90 a 130°C.



sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0273] Um oxazol substituído de fórmula (VIII-F) pode ser preparado a partir do composto de fórmula (XI-A).

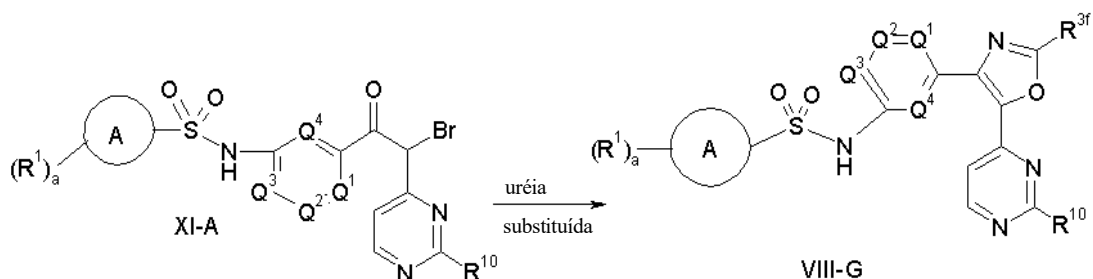


sendo que R^{3e} é Het ou $-NR^6R^7$ e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0274] A reação pode ser realizada reagindo-se o composto de fórmula (XI-A) com uréia ou uréia substituída em um solvente apropriado, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, ou

acetonitrilo, opcionalmente na presença de uma base vantajosa, por exemplo, carbonato de magnésio ou bicarbonato de sódio, e a uma temperatura de 25 a 170°C, particularmente de 60 a 150°C ou em um reator de microondas a uma temperatura de 100 a 190°C, particularmente de 120 a 160°C. Aqueles versados na arte considerarão uréias substituídas que podem ser usadas no método precedente para preparar compostos de fórmula (VIII-F) sendo que R^{3e} é como definido acima. Um exemplo de uma uréia substituída para uso neste método é 1-pirrolidinocarboxamida. Uréias substituídas vantajosas são comercialmente obteníveis ou podem ser preparadas usando-se técnicas conhecidas por aqueles versados na arte.

[0275] Um oxazol substituído de fórmula (VIII-G), também pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (XI-A).

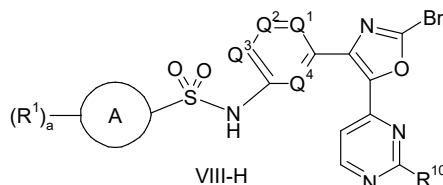


sendo que R^{3f} é alquila ou haloalquila e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0276] Tipicamente, a reação pode ser realizada reagindo-se o composto de fórmula (XI-A) com uma amida (i.e., um composto de fórmula $R^{3f}-C(O)NH_2$), por exemplo, acetamida, em um solvente apropriado, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, dimetilformamida, ou acetonitrilo, particularmente dimetilformamida ou puro, opcionalmente na presença de uma base vantajosa, por exemplo, carbonato de magnésio ou bicarbonato de sódio, e a uma temperatura de 35 a 170°C, de preferência, de 60 a 150°C ou em um reator de microondas a uma temperatura de 100 a 190°C, particularmente de 130

a 170°C. Amidas vantajosas para uso nesta reação serão perceptíveis por aqueles versados na arte e são comercialmente obtentíveis ou podem ser preparadas usando-se técnicas convencionais.

[0277] Como o perceberão aqueles versados na arte, um oxazol substituído por bromo de fórmula (VIII-H),

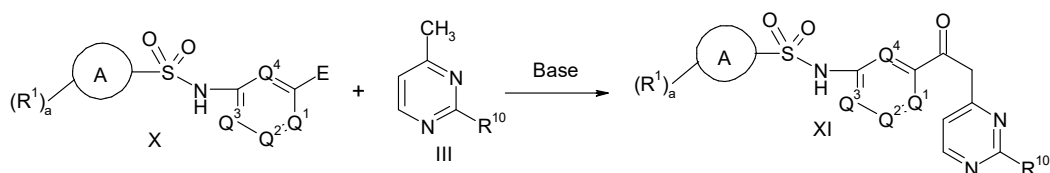


sendo que todas as outras variáveis são como definido acima;

também pode ser preparado por meio de conversão de um oxazol de fórmula (VIII-F) (sendo que R³ é uma amina ou grupo amino substituído) ao análogo bromo usando-se técnicas conhecidas por aqueles versados na arte, incluindo aquelas descritas acima.

[0278] Aqueles com prática na arte perceberão que algumas das reações descritas acima podem ser incompatíveis com compostos de fórmula (VIII) em que R¹⁰ é cloreto. Em referidas concretizações, as reações precedentes podem ser realizadas usando-se compostos de fórmula (XI) sendo que R¹⁰ é tiometila, e subsequentemente convertendo-se o tiometila a um grupo de saída mais vantajoso, como um sulfóxido, sulfona ou cloreto usando-se técnicas convencionais na arte, incluindo aquelas descritas acima.

[0279] Compostos de fórmula (XI) podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula (X) com uma pirimidina substituída de fórmula (III).

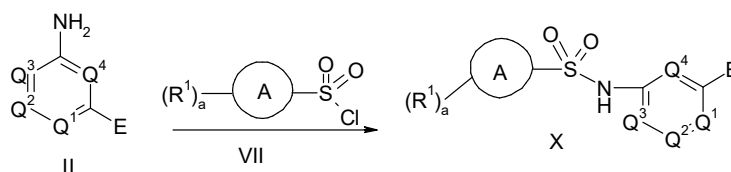


sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0280] A reação é geralmente realizada reagindo-se um composto

de fórmula (X) e um composto de fórmula (III) na presença de uma base vantajosa capaz de desprotonar um composto de fórmula (III), por exemplo, hexametildissilazida de lítio (LiHMDS), hexametildissilazida de sódio, ou diisopropilamida de lítio, particularmente LiHMDS, em um solvente apropriado, como THF, e a uma temperatura de cerca de -78°C a cerca de 25°C, particularmente de cerca de 0°C a cerca de 25°C.

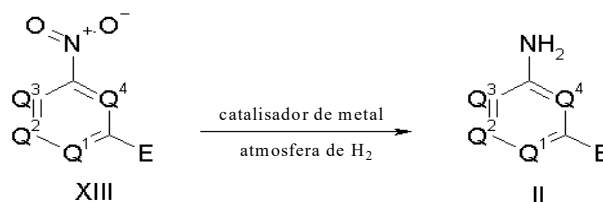
[0281] Um composto de fórmula (X) pode ser preparado reagindo-se o composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (VII).



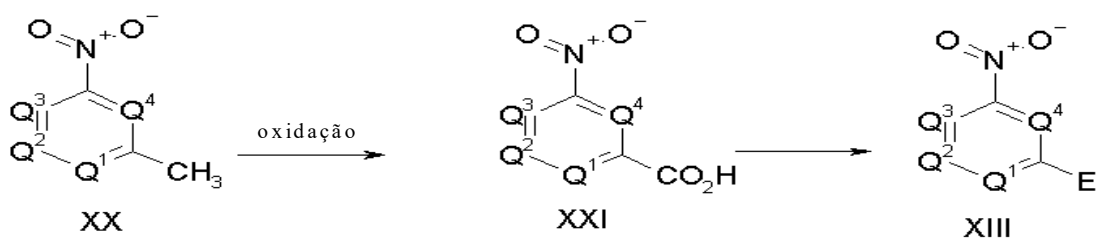
[0282] Esta reação pode ser realizada usando-se condições convencionais na arte para referidas reações de acoplamento, incluindo o uso de um solvente, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano ou diclorometano à temperatura ambiente ou com aquecimento de cerca de 40°C a cerca de 100°C. Aqueles versados na arte perceberão que pode ser desejável realizar reação na presença de uma base vantajosa, por exemplo, piridina ou trietilamina. Compostos de fórmula (VII) são comercialmente obteníveis ou podem ser sintetizados usando-se técnicas convencionais na arte.

[0283] Compostos de fórmula (II) sendo que Q¹, Q², Q³ e Q⁴ são CH são comercialmente obteníveis. Compostos de fórmula (II) em que um de Q¹, Q², Q³ e Q⁴ é C-R² pode ser preparado por meio de redução do composto de fórmula (XIII). Condições apropriadas para a reação de redução serão perceptíveis por aqueles versados na arte e incluem paládio sobre carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, platina sulfetada sobre carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, ou pó de ferro em ácido acético. Em uma concretização, a reação pode ser realizada usando-se níquel Raney sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação pode ser realizada em um solvente inerte a pressão atmosférica

ou sob pressão elevada. Solventes inertes vantajosos incluem, embora sem limitação, etanol, metanol, e acetato de etila.



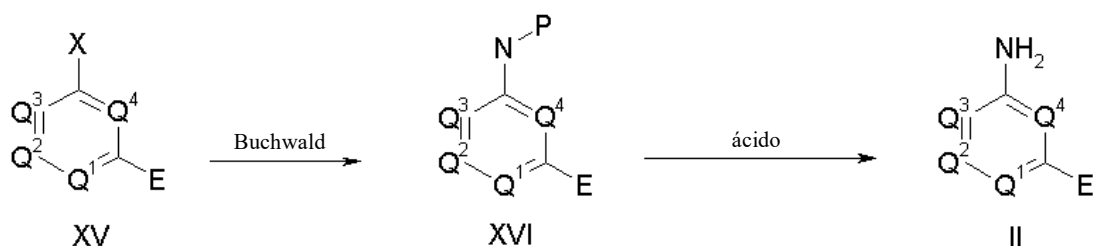
[0284] Compostos de fórmula (XIII) podem ser preparados por meio de oxidação do composto de fórmula (XX) usando-se um agente oxidante apropriado como, embora sem limitação, trióxido de cromo ou permanganato de potássio dando compostos de fórmula (XXI). Em uma concretização, a reação é realizada com trióxido de cromo em condições fortemente ácidas, como na presença de ácido sulfúrico. A reação pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 80 °C a 100°C. Compostos de fórmula (XXI) pode então ser convertidos a compostos de fórmula (XIII) por meio de esterificação da funcionalidade ácido usando-se condições convencionais para referidas transformações, especificamente em metanol na presença de ácido sulfúrico catalítico.



sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0285] Alternativamente, compostos de fórmula (II) em que um de Q¹, Q², Q³ e Q⁴ é C-R² podem ser preparados por meio de reação do composto de fórmula (XV) com uma fonte de nitrogênio, como benzofenona imina ou carbamato de t-butila usando-se condições convencionais na arte para reações de acoplamento de Buchwald. Em particular, na presença de uma fonte de paládio, opcionalmente um ligante de fosfino, e uma base em um solvente inerte vantajoso.

Exemplos de fontes de paládio vantajosos incluem, embora sem limitação, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), diclorobis(trifenilfosfino)-paládio (II) ou acetato(2'-di-*t*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paládio (II). Exemplos de ligantes de fosfino vantajosos incluem, embora sem limitação, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno e trifenilfosfino. Exemplos de bases vantajosas incluem, embora sem limitação, acetato de potássio, carbonato de cézio, metóxido de sódio, e trietilamina. Exemplos de solventes inertes vantajosos incluem, embora sem limitação, tolueno, *N,N*-dimetilformamida ou 1,4-dioxano. A reação pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 80 °C a 150°C, opcionalmente no microondas.



sendo que X é halo, particularmente Br;

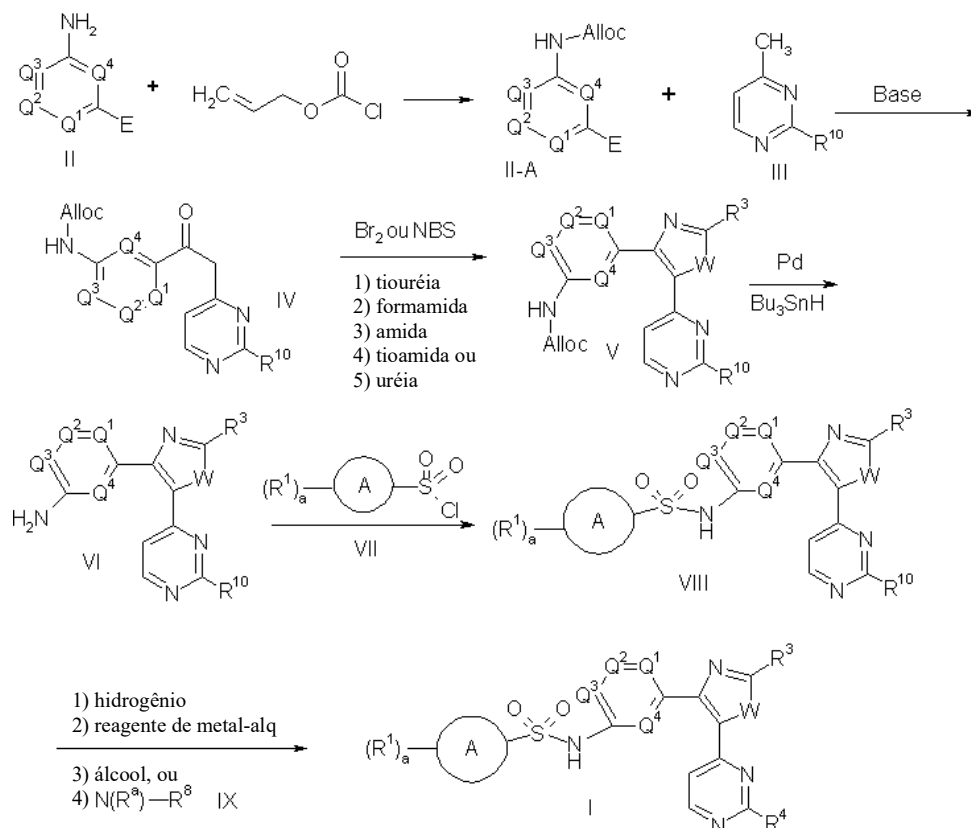
[0286] P é nitrogênio protegido, particularmente benzofenona imina ou carbamato de *t*-butila; e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0287] Conversão de compostos de fórmula (XVI) a compostos de fórmula (II) pode ser obtida por meio de reação com um ácido forte em um solvente orgânico vantajoso usando-se técnicas convencionais de desproteção ácidas. Ácidos vantajosos usados em referidas transformações incluem, embora sem limitação, ácido clorídrico. Solventes vantajosos para referidas transformações incluem, embora sem limitação, tetraidrofurano e 1,4-dioxano. Ver, Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; e Greene, T.W., Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis* (2ª edição), J. Wiley e Sons, 1991.

[0288] Como indicado acima, a ordem das etapas precedentes não

é crítica para a prática da presente invenção. Em outra concretização, compostos da invenção também podem ser preparados de acordo com o Esquema 2, o que demonstra uma ordem alternativa das etapas do Esquema 1.

Esquema 2



sendo que:

R^{10} é halo (de preferência, cloro) ou tiometila;

E é um éster carboxílico vantajoso ou equivalente de éster, particularmente um metil éster, etil éster, ou amida de Weinreb;

Alloc é cloroformiato de alila;

Bu_3SnH é hidrato de tri-*n*-butila estanho; e

todas as outras variáveis são como definido acima.

[0289] O processo de acordo com o Esquema 2 compreende as etapas de:

a) instalar um grupo protetor, como cloroformiato de alila, sobre um composto de fórmula (II) para preparar um composto de

fórmula (II-A);

b) condensar o composto de fórmula (II-A) com um comoposto de pirimidina substituída de fórmula (III) para preparar um composto de fórmula (IV);

c) reagir o composto de fórmula (IV) com um agente bromatador vantajoso seguido de um dentre:

- i) uma tiouréia,
- ii) uma formamida,
- iii) uma amida,
- iv) uma tioamida, ou
- v) uma uréia;

para preparar um composto de fórmula (V);

d) reagir o composto de fórmula (V) na presença de a Paládio catalisador para preparar um composto de fórmula VI;

e) reagir um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (VII) para preparar um composto de fórmula (VIII);

f) reagir o composto de fórmula (VIII) com um dentre:

- i) hidrogênio molecular
- ii) um reagente de metal alquila ou reagente de metal

alquenila

- iii) um álcool, ou
- iv) um composto de fórmula (IX),

para preparar um composto de fórmula (I);

g) opcionalmente convertendo o composto de fórmula (I) a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

h) opcionalmente converter o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um composto diferente de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

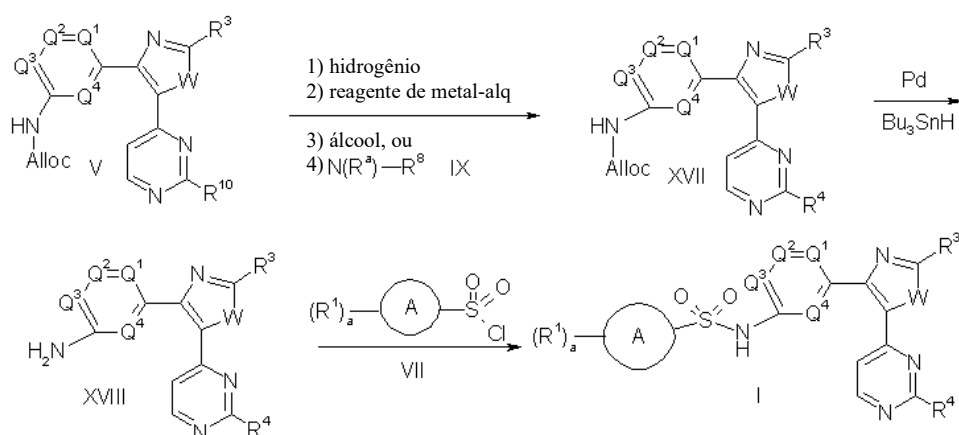
[0290] A instalação e remoção do grupo protetor de Alloc pode ser alcançada usando-se meios convencionais. Por exemplo, o composto

de fórmula (II) pode ser reagido com cloroformiato de alila usando-se condições de acilação convencionais para aqueles versados na arte para a instalação de grupos protetores de carbamato. A remoção do grupo protetor pode ser obtida reagindo-se o composto de fórmula (V) com hidreto de tributil estanho na presença de um catalisador de Pd e ácido fraco. Em uma concretização usou-se diclorobis(trifenilfosfino)-paládio (II) juntamente com ácido acético. É possível usar uma variedade de solventes incluindo, embora sem limitação, diclorometano, tolueno, dietil éter, acetona e *N,N*-dimetilformamida. Ver, Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; e Greene, T.W., Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis* (2ª edição), J. Wiley e Sons, 1991.

[0291] As etapas de reação remanescentes podem ser realizadas geralmente da maneira descrita acima para as etapas análogas no Esquema 1.

[0292] Como um exemplo adicional de alteração da ordem das etapas, compostos da invenção também podem ser preparados de acordo com o Esquema 3.

Esquema 3



sendo que R^{10} é halo (de preferência, cloro) ou tiometila, e todas as outras variáveis são como definido acima.

[0293] De maneira geral, o processo para a preparação dos compostos da invenção de acordo com o Esquema 3 (todas as fórmulas

e todas as variáveis foram definidas acima) compreende as etapas de:

a) reagir o composto de fórmula (V) com um dentre:

i) hidrogênio molecular

ii) um reagente de metal alquila ou alquenila

iii) um álcool, ou

iv) um composto de fórmula (IX),

para preparar um composto de fórmula (XVIII);

b) reagir o composto de fórmula (XVII) na presença de um catalisador de paládio para preparar um composto de fórmula (XVIII);

c) reagir o composto de fórmula (XVIII) com um composto de fórmula (VII) para preparar um composto de fórmula (I);

d) opcionalmente convertendo o composto de fórmula (I) a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

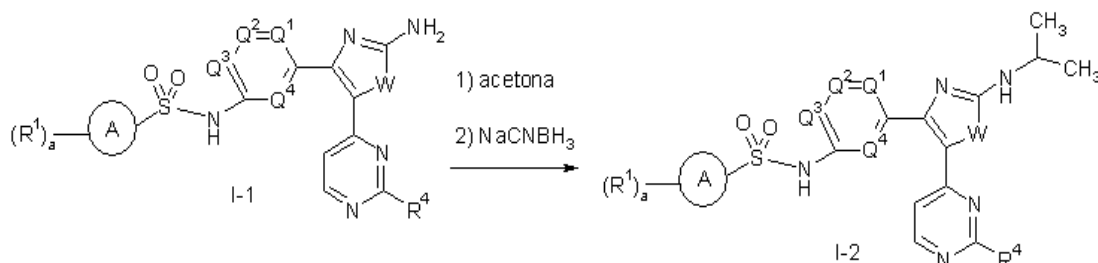
e) opcionalmente convertendo o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um composto diferente de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0294] Cada uma das etapas precedentes pode ser realizada usando-se técnicas descritas acima para reações análogas com materiais de partida diferentes.

[0295] Aqueles versados na arte perceberão que a escolha ótima da sequência de reação empregada para se preparar um composto particular da invenção pode depender do composto específico da invenção que se deseja, e também da preferência e disponibilidade de materiais de partida.

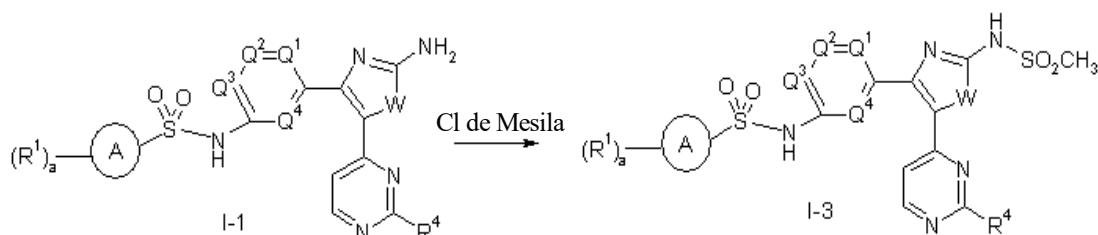
[0296] Como o perceberão aqueles versados na arte, um composto de fórmula (I) pode ser convertido a outro composto de fórmula (I) usando-se técnicas bem conhecidas na arte. Por exemplo, compostos de fórmula (I) podem ser modificados usando-se técnicas convencionais para modificar ou diversificar os grupos definidos pela variável R^3 e, com isto, proporcionam diferentes compostos de fórmula (I). Especificamente, um

composto de fórmula (I-1) (sendo que R^3 é $-NH_2$) pode ser convertido a um composto de fórmula (I-2) por meio de aminação reductiva da amina com acetona e cianoboroidreto de sódio.



sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0297] Um composto de fórmula (I-1) também pode ser convertido a um composto de fórmula (I-3) por meio de reação com cloreto de mesila.



sendo que todas as variáveis são como definido acima.

[0298] Com base nesta descrição e nos exemplos aqui contidos alguém versado na arte pode converter facilmente um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em um composto diferente de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0299] A presente invenção também proporciona compostos rádio-marcados de fórmula (I) e compostos biotinilados de fórmula (I) e suas versões ligadas a suporte sólido, i.e. um composto de fórmula (I) apresentando um rádio-marcador ou biotina ligada ao mesmo. Compostos rádio-marcados de fórmula (I) e compostos biotinilados de fórmula (I) podem ser preparados usando-se técnicas convencionais. Por exemplo, compostos rádio-marcados de fórmula (I) podem ser preparados reagindo-se o composto de fórmula (I) com gás de trítio na

presença de um catalisador apropriado para produzir compostos rádio-marcados de fórmula (I). Em uma concretização, os compostos de fórmula (I) são tritiados.

[0300] Os compostos rádio-marcados de fórmula (I) e compostos biotinilados de fórmula (I) são úteis em ensaios para a identificação de compostos que inibem pelo menos uma quinase da família Raf, para a identificação de compostos para o tratamento de uma condição capaz de ser tratada com um inibidor de Raf, p. ex., para o tratamento de neoplasmas suscetíveis a tratamento com um inibidor de Raf. A presente invenção também proporciona um método de ensaio para identificar referidos compostos, sendo que referido método compreende a etapa de ligar especificamente um composto rádio-marcado da invenção ou um composto biotinilado da invenção à proteína-alvo ou homogeneizado celular. Mais especificamente, métodos de ensaio vantajosos incluirão ensaios de ligação de competição. Os compostos rádio-marcados da invenção e compostos biotinilados da invenção e suas versões ligadas a suporte sólido também podem ser usados em ensaios de acordo com os métodos convencionais na arte.

[0301] Os exemplos a seguir destinam-se apenas à ilustração e não se destinam a limitar de qualquer forma o escopo da invenção. A invenção é definida pelas reivindicações a seguir.

Exemplos

[0302] Como usado aqui, os símbolos e convenções usados nestes processos, esquemas e exemplos são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o *Journal of the American Chemical Society* ou o *Journal of Biological Chemistry*. Abreviaturas convencionais de uma letra só ou de três letras são usadas geralmente para designar radicais de aminoácidos, que se presume estarem na configuração L exceto se indicado de outra forma. Exceto se indicado de outra forma, todos os materiais de partida foram obtidos

de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Especificamente, as abreviaturas a seguir podem ser usadas nos exemplos e em toda a descrição:

atm (atmosfera);	Ac (acetila);
g (gramas);	ACN (acetonitrilo);
mg (miligramas);	Ac ₂ O (anidrido acético);
h (hora(s));	ATP (adenosina trifosfato);
min (minutos);	BOC (t-butiloxicarbonila);
Hz (Hertz);	BSA (albumina de soro bovino)
MHz (megahertz);	CHCl ₃ (clorofórmio);
i. v. (intravenosa);	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico);
l (litros);	DCC (dícicloexilcarbodiimida);
ml (mililitros);	DCE (dicloroetano);
µl (microlitros);	DCM (CH ₂ Cl ₂ ; diclorometano);
M (molar);	DIEA (N,N-Diisopropiletilamina);
mM (milimolar);	DMA (dimetil acetamida);
mol (moles);	DMAP (4-dimetilaminopiridina);
mmol (milimoles);	DME (1,2-dimetoxietano);
p.f. (ponto de fusão);	DMEM (meio Eagle modificado da Dulbecco);
psi (libras por polegada quadrada)/kPa (psi * 6,9 = kPa);	DMF (N,dimetilformamida);
t.a. (temperatura ambiente);	DMSO (sulfóxido de dimetila);
TLC (cromatografia de camada fina);	EDC (cloridrato de etilcarbodiimida);
Tr (tempo de retenção);	EDTA (ácido etilenodiaminatetraacético);
RP (fase invertida [<i>reverse phase</i>]);	Et (etila; -CH ₂ CH ₃)
H ₂ (hidrogênio);	EtOH (etanol);
N ₂ (nitrogênio)	EtOAc (acetato de etila);

FBS (soro bovino fetal);		NaHSO ₄ (bissulfato de sódio);
Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonila);	(9-fluorenilmetoxycarbonila);	NBS é <i>N</i> -bromossuccinamida;
HATU (hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio);		NH ₄ OH (hidróxido de amônio);
HCl (ácido clorídrico)		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (bis(trifenilfosfino)-cloreto de paládio (II));
HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano sulfônico);		PdCl ₂ (dppf) produto de adição química de
Hex (hexanos);		(dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II)-diclorometano;
HOAc (ácido acético);		TBAF (fluoreto de tetrabutylamônio);
HPLC (cromatografia líquida de alta pressão);		TEA (triethylamina);
i-PrOH (isopropanol);		TFA (ácido trifluoroacético);
K ₂ CO ₃ (carbonato de potássio);		THF (tetrahydrofurano);
KOH (hidróxido de potássio);		TIPS (triisopropylsilyl);
LiHMDS (hexamethyldisilazida de lítio);		TMS (trimethylsilyl); e
LiOH (hidróxido de lítio);		TMSE (2-(trimethylsilyl)ethyl); e
LiOH·H ₂ O (monohidrato de hidróxido de lítio);		TsOH (ácido <i>p</i> -toluenosulfônico).
Me (metila; -CH ₃)		
MeOH (metanol);		
MgCO ₃ (carbonato de magnésio);		
MgSO ₄ (sulfato de magnésio);		
Na ₂ CO ₃ (carbonato de sódio);		
NaHCO ₃ (bicarbonato de sódio);		
NaH (hidreto de sódio)		
Na ₂ SO ₄ (sulfato de sódio);		

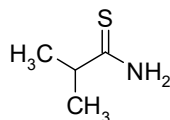
[0303] Todas as referências a éter são a éter de dietila, salmoura refere-se a solução aquosa saturada de NaCl. Exceto se indicado de outra forma, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações são conduzidas sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente, exceto se indicado de outra forma.

[0304] Espectros de RMN ^1H foram registrados em um instrumento Varian VXR-300, um Varian Unity-300, um Varian Unity-400, um General Electric QE-300, um Bruker 300, ou um Bruker 400 . Desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm, δ unidades). Constantes de acoplamento são em unidades de hertz (Hz). Padrões de divisão descrevem multiplicidades aparentes e são designados como s (singleto), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), br (largo).

[0305] Espectros de massa de baixa resolução (MS) foram registrados em um espectrômetro Agilent LCMS, JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, um SCIEX-APIiii, um Finnegan MSQ, Waters SQD, Waters ZQ, ou um espectrômetro Finnegan LCQ; MS de alta resolução foram obtidos usando um espectrômetro JOEL SX-102A. Todos os espectros de massa foram obtidos por meio de métodos de ionização de eletrospray (ESI), ionização química (CI), impacto de elétrons (EI) ou por meio de bombardeio rápido de átomos (FAB). Todas as reações foram monitoradas por meio de cromatografia de camada fina sobre placas de sílica-gel de 0,25 mm E. Merck (60F-254), visualizadas com luz UV, 5 % de ácido fosfomolíbldico etanólico ou solução de p-anisalaldeído ou espectrometria de massa (eletrospray ou AP). Cromatografia de coluna de flash foi realizada em sílica-gel (230-400 mesh, Merck) ou usando cromatografia automatizada em gel de sílica (Isco, Inc. Sq 16x ou 100sg Combiflash). Tempos de retenção (RT) de HPLC reportados foram obtidos em um instrumento Waters 2795 ligado a um detector de conjunto de diodos Waters 996 com leitura a 210-500 nm. A coluna usada foi uma Synergi Max-RP (50 x 2 mm) modelo #00B-4337-B0. O gradiente de solventes foi de 15 % de

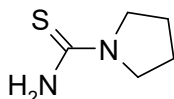
MeOH:água a 100 % de MeOH (0,1 % de ácido fórmico) ao longo de 6 min. A taxa de fluxo foi de 0,8 ml/min. O volume de injeção foi de 3 µl.

Intermediário 1: 2-Metilpropanotioamida

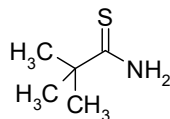


[0306] Uma solução de 2-metilpropanamida (6,53 g, 75,0 mmol) e 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfeto (15,17 g, 37,51 mmol) em THF (100 ml) foi aquecida em refluxo durante 4 h. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml). A mistura foi extraída com éter (4 x 100 ml). As frações orgânicas foram combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de coluna de flash (20 % de EtOAc:hexanos) deu 4,77 g (62 %) do composto titular. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (brs, 1 H), 6,90 (brs, 1 H), 2,88 (m, 1 H), e 1,27 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

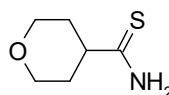
Intermediário 2: 1-Pirrolidinocarbottioamida



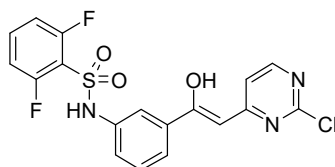
[0307] Para obter o composto titular, pirrolidina (1,5 g, 21 mmol) foi colocada em um frasco de fundo redondo sob N₂ com agitação. Adicionou-se THF (4 ml) seguido da adição por gotejamento de HCl 4N em dioxano (5,3 ml, 21 mmol). Adicionou-se então tiocianato de potássio (2,0 g, 21 mmol) de uma só vez à solução agitada de cloridrato de pirrolidina. Em seguida, esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min seguido de aquecimento a 100 °C durante 2 h. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se MeOH (50 ml), e sólidos que persistiram foram removidos por filtração. Concentração subsequente da solução de reação/MeOH deu 3,0 g da 1-pirrolidinocarbottioamida bruta. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (brs, 2 H), 3,07 (m, 4 H), e 1,82 (m, 4 H).

Intermediário 3: 2,2-Dimetilpropanotioamida

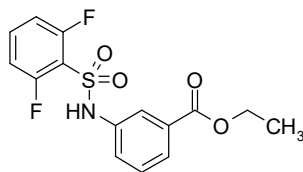
[0308] O composto titular foi preparado (3,2 g, 36 %) a partir de 2,2-dimetilpropanamida (7,59 g, 75,0 mmol) e 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfeto (15,17 g, 37,51 mmol) por meio de um procedimento análogo ao Intermediário 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (brs, 1 H), 7,03 (brs, 1 H), e 1,38 (s, 9 H).

Intermediário 4: Tetraidro-2H-piran-4-carbotioamida

[0309] Uma solução de tetraidro-2H-piran-4-carboxamida (9,47 g, 73,3 mmol) e reagente de Lawesson (14,83 g, 36,7 mmol) em THF (98 ml) foi aquecida em refluxo durante 6 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, despejada em NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) e extraída com dietil éter (4 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados. O sólido residual foi triturado com uma proporção de 1:1 de EtoAc:hexanos (100 ml) e filtrado para se recolher o sólido. O filtrado foi concentrado e re-submetido a trituração e filtração usando-se as mesmas condições. Os sólidos combinados foram secados sob vácuo dando tetraidro-2H-piran-4-carbotioamida (4,91 g, 32,1 mmol, 43,8 % de rendimento) como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (br. s., 1 H), 6,84 (br. s., 1 H), 3,94 - 4,32 (m, 2 H), 3,31 - 3,62 (m, 2 H), 2,52 - 3,03 (m, 1 H), 1,81 - 1,93 (m, 4 H).

Intermediário 5: N-{3-[(Z)-2-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

Etapa A: 3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino}benzoato de etila



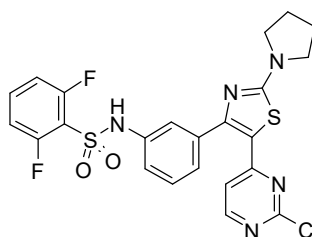
[0310] A uma solução de etil-3-aminobenzoato (50 ml, 333 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (44,2 ml, 333 mmol) em DCM (300 ml) a 0 °C adicionou-se piridina (32,2 ml, 400 mmol). A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente, agitada durante 36 h, e extinta com 2 ml de NH₃ (7 M em MeOH). A suspensão foi lavada com 10 % de NaHSO₄ e os extratos orgânicos combinados e passados através de uma coluna curta de sílica-gel. Material residual foi enxaguado da coluna com 10 % de MeOH/EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados e o solvente removido sob pressão reduzida dando 107,9 g (95 %) do composto titular da Etapa A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,20 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 2 H), 7,29 (t, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), e 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

Etapa B: *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil] fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0311] A uma solução agitada de 3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl] amino}benzoato de etila (47,9 g, 140 mmol) em 100 ml de THF anidro a 0 °C adicionou-se 1M de LiHMDS em THF (421 ml, 421 mmol). Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (19,9 g, 154 mmol) em 100 ml de THF anidro foi adicionada à mistura de reação ao longo de 30 min e aquecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com 50 ml de MeOH e concentrada a um sólido preto sob vácuo. O resíduo foi repartido entre DCM e 10 % de NaHSO₄. O aquoso e sólidos suspensos foram extraídos 2X com DCM e os extratos orgânicos combinados foram filtrados através um leito de Celite, concentrados, e passados através de uma coluna curta de sílica-gel (eluição com THF)

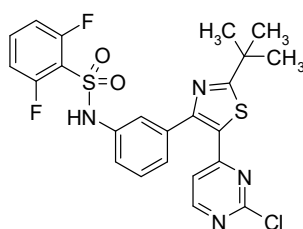
dando 57 g (96 %) do composto titular da Etapa B. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,03 - 11,34 (m, 1 H), 8,49 - 8,91 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), e 4,60 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 423,93 ($M+H$).

Intermediário 6: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



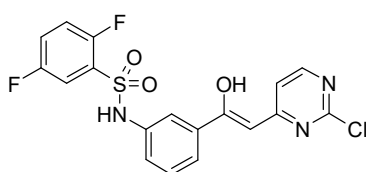
[0312] A uma suspensão agitada de *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,0 g, 2,36 mmol, 1,0 eq) em DCM (~5 ml) adicionou-se NBS (0,44 g, 2,48 mmol, 1,05 eq). Após formação de uma solução vermelha (~ 10 minutos) a mistura de reação foi concentrada a um sólido e recolhida em dioxano (10 ml). A esta solução adicionou-se MgCO_3 (0,38 g) seguido de 1-pirrolidinocarbotoamida (0,384 g, 2,95 mmol, 1,25 eq). Após agitação durante 3 h, a mistura foi extinta com água (50 ml) e HCl 1N (10 ml) e agitada durante 0,25 h. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi triturado com EtOAc/hexanos dando 0,52 g (41 %) do composto titular. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,11 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 5 H), 6,44 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,45 - 3,52 (m, 4 H), e 1,98 - 2,05 (m, 4 H).

Intermediário 7: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

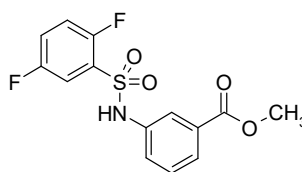


[0313] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6, usando *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,00 g, 2,36 mmol) e 2,2-dimetilpropanotioamida (0,277 g, 2,36 mmol) obteve-se o composto titular (690 mg, 53,3 % de rendimento). MS (ESI): 521,1 [M+H]⁺.

Intermediário 8: *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: 3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino}benzoato de metila



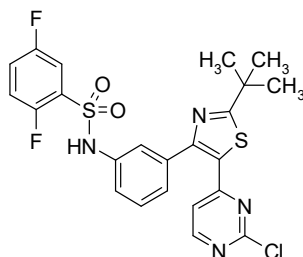
[0314] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 5, Etapa A usando 3-aminobenzoato de metila (16 g, 105,9 mmol) em DCM (150 ml) e cloreto de 2, 5-difluorobenzeno-1-sulfonyl (24,7 g, 116,5 mmol) obteve-se o composto titular (25,6 g, 73,8 % de rendimento) . RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,06-11,13 (br, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,52-7,77 (m, 4H), 7,78-7,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Etapa B: *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil] fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0315] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 5, Etapa B usando 3-(2,5-difluorofenilsulfonamido) benzoato de metila (20,5 g, 62,7 mmol) e 2-cloro-4-metilpirimidina (8,8 g, 68,9 mmol) obteve-se o composto titular (22,6 g, 85,3 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,40-13,50 (br s), 10,95-11,12 (br s), 8,72-8,80 (m), 8,57-8,63 (m), 7,77-7,82

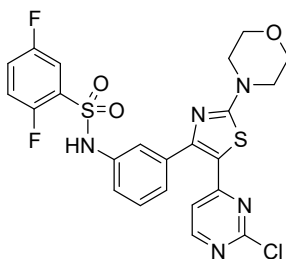
(m), 7,36-7,72 (m), 7,22-7,30 (m), 6,43 (s), 4,52 (s); m/z (ES⁺): 424 [M+H]⁺.

Intermediário 9: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0316] A uma solução de N-{3-[(Z)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,0 g, 2,4 mmol) em 25 ml de DMA, adicionou-se NBS (0,420 g, 2,4 mmol) e a solução foi deixada agitando durante 15 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se então 2,2-dimetilpropanotioamida (0,277 g, 2,359 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água x 3. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. A solução orgânica foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada. 0-50 % EtOAc em DCM dando o composto titular (1,01 g, 81 % de rendimento). ES-LCMS m/z 521,1 (M+H).

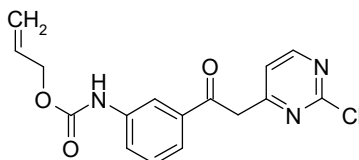
Intermediário 10: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



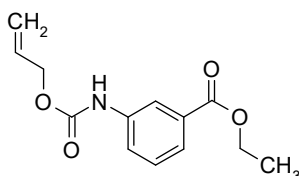
[0317] O composto titular foi preparado a partir de N-{3-[(Z)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,5 g, 3,54 mmol), NBS (0,630 g, 3,54 mmol) e 4-morfolinacarbotioamida (0,517 g, 3,54 mmol) por meio de um

procedimento análogo ao Intermediário 9. O composto titular foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g, 90 % de rendimento). ES-LCMS m/z 549,7 (M+H).

Intermediário 11: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]fenil} carbamato de 2-propen-1-ila



Etapla A: Etila 3-[[[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino]benzoato de etila



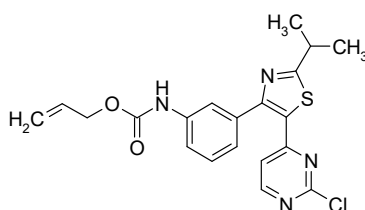
[0318] Uma solução de etil-3-aminobenzoato (25,0 g, 151,33 mmol) em DCM (500 ml) foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se 2,6-lutidina (19,46 g, 181,60 mmol) à solução seguido de adição de cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (20,07 g, 166,46 mmol). Following addition, a reação foi removida do banho de gelo e agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e as camadas foram separadas. A mistura foi extraída com DCM x 3, e os extratos orgânicos foram lavados com 10 % de HCl/H₂O x 3, secados sobre MgSO₄ e o solvente foi removido dando o composto titular da Etapa A (38,80 g, 80 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,94 - 6,04 (m, 1 H), 5,37 (dd, J = 17,4 e 1,7 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 10,6 e 1,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,31 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), e 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 250 (M+H).

Etapla B: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila

[0319] 3-[[[(2-Propen-1-ilóxi)carbonil]amino]benzoato de 2-propen-1-ila (20,0 g, 80,24 mmol) foi dissolvido em 1 M de LiHMDS em THF (260 ml) e resfriado a 0 °C. Adicionou-se uma solução contendo 2-cloro-4-

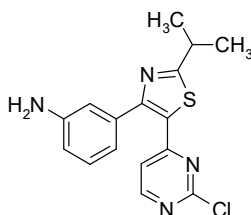
metilpirimidina (10,32 g, 80,24 mmol) em 20 ml de THF seco à mistura de reação. A reação foi agitada a 0 °C para 2 h, extinta com MeOH (100 ml), secada diretamente sobre sílica, e purificada via cromatografia de flash gradiente de EtOAc/CH₂Cl₂ a 0-100 % operado durante 60 min. As frações desejadas foram combinadas e o solvente foi removido dando o composto titular (13,6 g, 51 % de rendimento); ES-LCMS m/z 332 (M+H).

Intermediário 12: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0320] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6, usando {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]fenil} carbamato de 2-propen-1-ila (10,0 g, 30,14 mmol), e 2-metilpropanotioamida (3,73 g, 36,17 mmol), preparado por meio de um procedimento análogo ao Intermediário 1, 5,74 g do composto titular foi obtido. MS (ESI): 415 [M+H]⁺.

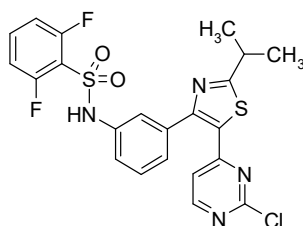
Intermediário 13: 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina



[0321] A uma solução contendo {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila (5,3 g, 12,77 mmol) e DCM (225 ml) adicionou-se hidreto de tri-n-butil estanho (5,95 g, 20,43 mmol), seguido de trans-diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,53 g, 0,64 mmol) e HOAc (1,84 g, 30,65 mmol). Ao término da reação, adicionou-se sílica e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna de flash com

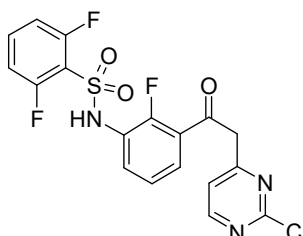
(84 % de DCM, 15 % de MeOH, e 1 % de NH₄OH): DCM a de 0 % a 100 % dando 3,4 g do composto titular. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,72 - 6,75 (m, 1 H), 6,64 - 6,69 (m, 1 H), 6,60 - 6,63 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,27 - 3,40 (m, 1 H), e 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 6 H). MS (ESI): 331 [M+H]⁺.

Intermediário 14: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

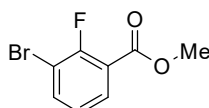


[0322] A uma solução de 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil amina (1,0 g, 3,0 mmol), e piridina (360 µl, 4,5 mmol) em DCM (50 ml) adicionou-se uma solução de cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (620 µl, 4,5 mmol) em DCM (25 ml). A reação foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada, adsorvida sobre sílica-gel, e purificada via cromatografia de flash com 0-50 % de EtOAc/DCM dando 1,39 g (91 % de rendimento) do composto titular como um pó branco. ES-LCMS m/z 507 (M+H).

Intermediário 15: *N*-{3-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

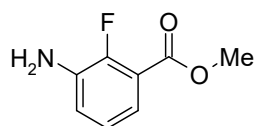


Etapa A: 3-bromo-2-fluorobenzoato de metila



[0323] Em um frasco de fundo redondo com volume de 100 ml adicionou-se ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (10,4 g, 47,5 mmol), MeOH (100 ml, 2472 mmol) e ácido sulfúrico (6 ml, 113 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante 1 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, o MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo ácido foi despejada em água fria e EtOAc, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre NaSO₄ e concentradas sob pressão reduzida dando 10,02 g de 3-bromo-2-fluorobenzoato de metila. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (ddd, *J* = 8,1, 6,4, e 1,7 Hz, 1 H), 7,82 - 7,87 (m, 1 H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), e 3,86 (s, 3 H).

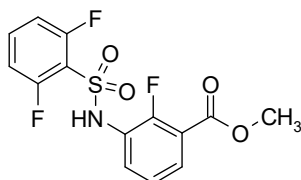
Etapla B: 3-amino-2-fluorobenzoato de metila



[0324] Em um frasco de 500 ml colocou-se 1,1-dimetiletil carbamato (6,03 g, 51,5 mmol), 3-bromo-2-fluorobenzoato de metila (10 g, 42,9 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0,89 g, 0,86 mmol), xantfós (1,49 g, 2,57 mmol) e carbonato de césio (16,8 g, 51,5 mmol). O frasco foi fechado hermeticamente com um septo de borracha, colocado sob alto vácuo, e adicionou-se tolueno (200 ml). Realizou-se três ciclos de alto vácuo/N₂ e a mistura de reação foi agitada a 90 °C de um dia para o outro. A reação foi filtrada através de um leito de celite com EtOAc lavagem e concentrada. Ao resíduo adicionou-se DCM (200 ml) seguido de TFA (50 ml, 649 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi recolhido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre NaSO₄, extraída sobre sílica e submetida a cromatografia de coluna sobre sílica com de 5 % a 50 % de EtOAc:hexano dando 5,53 g (76 %) do composto titular da

Etapa B. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 - 7,01 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), e 3,81 (s, 3 H). MS (ESI): 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: 3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino}-2-fluorobenzoato de metila



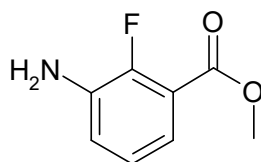
[0325] Em um frasco de 500 ml colocou-se 3-amino-2-fluorobenzoato de metila (5,5 g, 32,5 mmol) e DCM (100 ml), e adicionou-se piridina (2,9 ml, 35,8 mmol). Adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (7,6 g, 35,8 mmol) em DCM (50 ml) por gotejamento via funil de adição e a mistura de reação foi deixada agitando à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi extraída sobre sílica e submetida a cromatografia de coluna sobre sílica com de 5 % a 100 % de EtOAc:hexano dando 9,75 g (87 %) do composto titular da Etapa C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1 H), 7,64 - 7,82 (m, 3 H), 7,46 - 7,61 (m, 1 H), 7,29 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), e 3,81 (s, 3 H). MS (ESI): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: *N*-{3-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

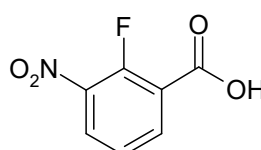
[0326] Em um frasco de 1000 ml colocou-se 3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino}-2-fluorobenzoato de metila (9,64 g, 27,9 mmol) e adicionou-se THF (200 ml). O frasco foi colocado em um banho de gelo/água e adicionou-se LiHMDS (90 ml, 90 mmol). Adicionou-se 2-cloro-4-metilpirimidina (4,5 g, 35,0 mmol) em THF (60 ml) por gotejamento via funil de adição. Após o completamento da adição, a reação foi deixada aquecer a 20 °C ao longo de 1 h. O volume de THF foi reduzido à metade sob pressão reduzida e então tratado com HCl 6 N. Adicionou-se EtOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e a camada orgânica combinada foi lavada uma vez com salmoura, secada sobre NaSO_4 , e

concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc/éter dando 8,71 g (71 %) do composto titular da Etapa D. MS (ESI): 442 [M+H]⁺.

Método alternativo de preparação de 3-amino-2-fluorobenzoato de metila (Etapa B do Intermediário 15, acima)

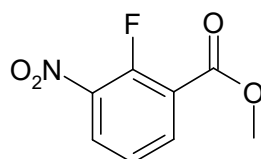


Etapa A: ácido 2-fluoro-3-nitrobenzóico



[0327] Adicionou-se cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (195 ml) com agitação a uma solução de 2-fluoro-3-nitrotolueno (100 g, 645 mmol) em ácido acético (1000 ml). A mistura foi aquecida a 95°C e a solução de trióxido de cromo (226 g, 2,25 mol) em água (200 ml) foi adicionada por gotejamento com agitação ao longo de 2h. Após adição a mistura foi aquecida com agitação durante mais 3 h, deixada resfriar à temperatura ambiente e despejada em água (3 l). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 1 l), as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida dando um sólido verde claro, que foi lavado com diclorometano (3 x 300 ml) e secado sob vácuo dando o composto titular que foi obtido como um sólido amarelo claro (75 g, 62,8 %). RMN ¹H(300MHz, DMSO) δ ppm 8,27 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,48 (m, 1H).

Etapa B: 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metila



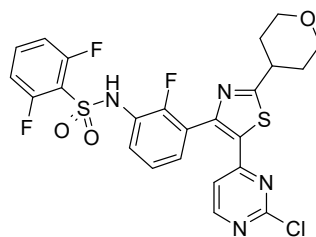
[0328] Ácido 2-fluoro-3-nitrobenzóico (75 g) foi dissolvido em 300 ml de metanol, e então adicionou-se 20 ml de H₂SO₄ concentrado. A mistura

foi agitada a 70 °C de um dia para o outro e resfriada à temperatura ambiente, o sólido resultante foi filtrado e lavado com água (3 x 200 ml), ao filtrado adicionou-se água (400 ml), o precipitado resultante foi filtrado e lavado com água (2 x 100 ml) dando outra batelada de produto. Os sólidos foram combinados e secados sob vácuo dando o composto titular que foi obtido como um sólido amarelo claro (78 g, 96 %).

Etapas C: 3-amino-2-fluorobenzoato de metila

[0329] A uma solução de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metila (78 g) em THF (400 ml) e metanol (100 ml) adicionou-se Ni Raney (40 g), a mistura foi aquecida a 70 °C, e depois adicionou-se 25 ml de hidrato de hidrazina ($N_2H_4 \cdot H_2O$, 85 %) por gotejamento. A reação foi monitorada por meio de TLC, quando o material de partida foi totalmente consumido interrompeu-se a adição de hidrazina. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada, o filtrado foi concentrado sob vácuo deixando um óleo castanho, que foi purificado por meio de cromatografia (SiO_2 , 300-400 mesh, PE: EtOAc=11:2) dando o composto titular que foi obtido como um óleo amarelo (45 g, 68 %). RMN ^1H (300MHz, DMSO) δ ppm 6,96 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

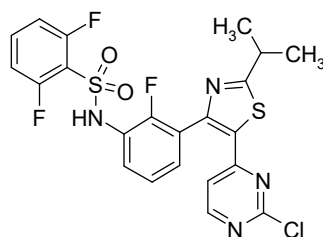
Intermediário 16: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0330] A uma solução de N-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (5,00 g, 11,3 mmol) em DMA (47,2 ml) adicionou-se NBS (2,115 g, 11,88 mmol). A reação foi agitada 30 min à temperatura ambiente e então adicionou-se tetraidro-2H-piran-4-carbotioamida (2,137 g, 14,71 mmol). A reação foi agitada 16 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em

água (500 ml), causando precipitação de um sólido. O sólido foi recolhido por meio de filtração com vácuo, re-dissolvido em EtOAc (200 ml), e concentrado sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia ISCO (de 20 a 100 % de EtOAc:hexanos) deu o composto titular (3,58 g, 5,87 mmol, 51,9 % de rendimento) como um sólido laranja claro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,55 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,79 (m, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 2 H), 7,33 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,87 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,84 - 4,00 (m, 2 H), 3,41 - 3,54 (m, 2 H), 3,31 - 3,39 (m, 1 H), 1,92 - 2,13 (m, 2 H), 1,66 - 1,91 (m, 2 H); m/z (ESI): 567,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

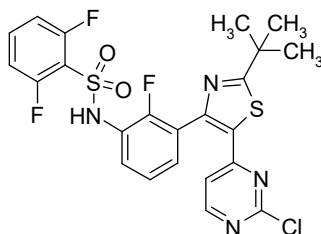
Intermediário 17: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0331] Em um frasco de 250 ml colocou-se *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (4 g, 9,05 mmol) e adicionou-se DMF (60 ml). Adicionou-se NBS (1,62 g, 9,10 mmol) e, após agitação à temperatura ambiente durante 40 min, adicionou-se 2-metilpropanotioamida (1,4 g, 13,6 mmol), preparada por meio de um procedimento análogo ao Intermediário 1. Após 4 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em 800 ml de EtOAc e lavada 4 vezes com 250 ml de H_2O , lavada uma vez com 200 ml de salmoura, e secada sobre NaSO_4 . Adicionou-se sílica-gel e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Cromatografia de coluna com de 10 % a 60 % de EtOAc:hexano deu 2,15 g (45 %) do composto titular. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,43 (s, 1 H), 9,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,12 - 8,30 (m, 1 H), 7,93 - 8,06 (m, 2 H), 7,84 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,77 -

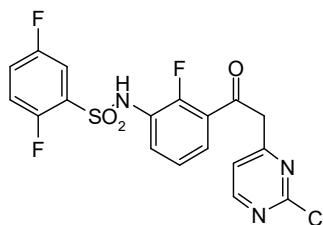
3,93 (m, 1 H), e 1,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H). MS (ESI): 524 $[M]^+$.

Intermediário 18: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

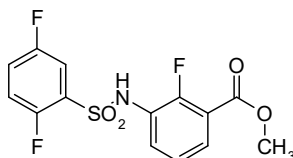


[0332] A uma solução de *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (2,0 g, 4,53 mmol) em 40 ml DMA, adicionou-se 1,0 eq. de NBS (0,806 g, 4,53 mmol) e a solução foi deixada agitando durante 15 min à temperatura ambiente. Adicionou-se então 2,2-dimetilpropanotioamida (0,531 g, 4,53 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 60 °C durante 2 horas. A reação não se mostrou completa por LC-MS. A mistura de reação foi então aquecida a 80 °C durante mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com água e extraída x 2 com EtOAc. As lavagens combinadas de EtOAc foram lavadas com água x 3 para remover DMA, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas sobre sílica-gel. O material bruto foi cromatografado em 10-80 % de EtOAc em hexanos dando o produto desejado, 1,6 g (64 %). MS (ESI): 539,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 19: *N*-(3-(2-(2-Cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: 3-(2,5-difluorofenilsulfonamido)-2-fluorobenzoato de metila



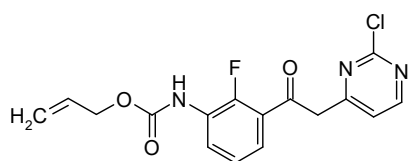
[0333] A uma solução de 3-amino-2-fluorobenzoato de metila (21,8 g, 129 mmol) em DCM (300 ml) adicionou-se piridina (30,6 g, 387,6 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP. A mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila (28,8 g, 136 mmol) em DCM (20 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi lavada com água (300 ml), e extraída com DCM (2 x 200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo dando o composto titular da Etapa A. (16 g, 35,9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,71-10,91 (br, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3 H).

Etapa B: *N*-(3-(2-(2-Cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

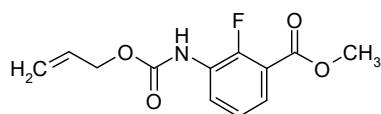
[0334] A uma solução de 3-(2,5-difluorofenilsulfonamido)-2-fluorobenzoato de metila (44 g, 128 mmol (de uma compilação de bateladas preparadas como descrito acima) em THF seco (500 ml) a -10 °C, adicionou-se LiHMDS (1M em THF, 448 mmol, 448 ml) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0 °C. Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (19,4 g, 154 mmol) em THF (50 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0 °C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição do NH₄Cl aquoso saturado (300 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash em sílica-gel, eluindo-se com DCM. Esta solução foi

evaporada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil éter dando o composto titular (18,6 g, 33,2 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,70-13,74 (br, 1H), 8,59 (d, $J=5,29$ Hz, 0,3 H), 8,42 (d, $J=5,51$ Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 0,3 H), 7,51-7,66 (m, 3,6 H), 7,12-7,28 (m, 6,6 H), 6,91 (d, $J=5,51$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,37 (s, 0,6 H). MS (ES $^+$): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediário 20: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



Etapa A: 3-(aliloxycarbonilamino)-2-fluorobenzoato de metila

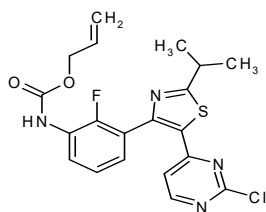


[0335] A uma solução de 3-amino-2-fluorobenzoato de metila (200,0 g, 1183 mmol, 1 eq) em THF (500 ml), adicionou-se NaHCO_3 saturado (1600 ml). Em seguida adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (170,0 g, 1420 mmol, 1,2 eq) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi extraída com EtOAc (1 l $\times$ 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto (260 g, 86,9 % de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 7,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,07-6,00 (m, 1 H), 5,43 (dd, $J = 1,6, 17,6$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 1,2, 10,4$ Hz, 1 H) 4,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

Etapa B: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil} carbamato de 2-propen-1-ila

[0336] A uma solução de 3-(aliloxicarbonilamino)-2-fluorobenzoato de metila (86,7g, 342 mmol, 1 eq) em THF seco (500 ml) a -10°C , adicionou-se LiHMDS (1M em THF, 1198 mmol, 1198 ml, 3,5 eq) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0°C . Uma solução de cloreto de pirimidina (48,0 g, 376 mmol, 1,2 eq) em THF (200 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0°C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição do NH_4Cl aquoso saturado (800 ml) a 0°C . A mistura de reação foi extraída com EtOAc (1 L $\times$ 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash sobre sílica-gel, enxaguando-se com DCM. Esta solução foi concentrada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil éter dando o produto (240,1 g, 67,0 %, três bateladas combinadas). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,70 (s, 1 H), 8,52 (dd, $J = 0,8, 4,8$ Hz, 0,3 H), 8,34 (dd, $J = 0,8, 5,2$ Hz, 1 H), 8,27 (s, 0,4 H), 8,10 (s, 1 H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1,4 H), 7,22-7,12 (m, 1,8 H), 6,96 (s, 1,4 H), 6,85 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,97-5,86 (m, 1,4 H), 5,32 (d, $J = 15,6$ Hz, 1,4 H), 5,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,4 H), 4,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2,8 H), 4,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,8 H).

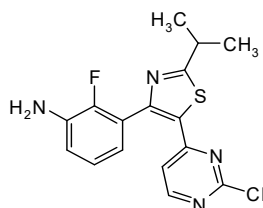
Intermediário 21: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0337] {3-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (10 g, 28,6 mmol) e N,N-dimetilacetamida (50 ml) foram combinados e tratados com NBS recristalizado (5,11 g, 28,7 mmol). A

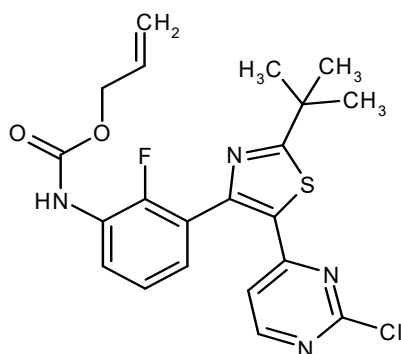
mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min depois adicionou-se 2-metilpropanotioamida (3,54 g, 34,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55 °C durante 30 min, depois despejada em 500 ml de água. A água foi decantada e dissolveu-se o resíduo sólido em EtOAc. O resíduo foi adicionado à solução de EtOAc, concentrado e purificado em sílica-gel [100 % de DCM a 60 % (3:1 de DCM:EtOAc)]. As frações limpas combinadas foram diluídas com água e extraídas três vezes com EtOAc. As camadas de EtOAc combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, concentradas e submetidas a bomba de vácuo de um dia para o outro. As frações não-limpas combinadas da primeira coluna e o resíduo das extrações com água foram concentradas sobre sílica-gel. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 60 % de (3:1 de DCM:EtOAc). As frações limpas combinadas tanto da cromatografia como do tratamento inicial foram trituradas em dietil éter e filtradas para se obter um sólido bege (2,1 g). O filtrado de dietil éter foi concentrado e triturado com EtOH e filtrado para se obter um sólido amarelo (1,3 g). O filtrado de EtOH foi concentrado e triturado novamente em dietil éter e filtrado para se obter um sólido amarelo claro (1,0 g). As três bateladas deram 4,4 g do composto titular (35 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s, 1 H) 8,57 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 2 H) 7,00 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 5,80 - 6,03 (m, 1 H) 5,31 (dd, *J*=17,3, 1,1 Hz, 1 H) 5,18 (dd, *J*=10,5, 0,9 Hz, 1 H) 4,56 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H) 3,20 - 3,49 (m, 1 H) 1,35 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H).

Intermediário 22: 3-(5-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-isopropiltiazol-4-il)-2-fluoroanilina



[0338] A uma solução de {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (15 g, 34,7 mmol) em DCM (500 ml), adicionou-se HOAc (5 g, 83,3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 g, 0,69 mmol). Em seguida adicionou-se à mistura hidreto de tri-n-butil estanho (15 g, 52 mmol) por gotejamento, a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO₃ saturado (200 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (1 l × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (200 ml) dando o composto titular (10,5 g, 87,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,01 - 6,96 (m, 2 H), 6,89 - 6,85 (m, 1 H), 6,63 - 6,59 (m, 1 H), 5,29 (br. s., 2 H), 3,38 - 3,30 (m, 1 H), 1,37 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H).

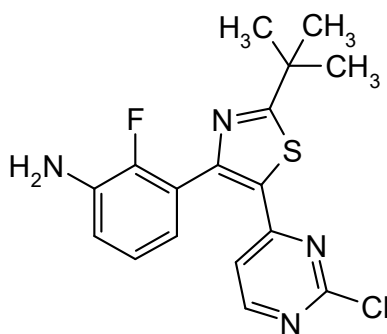
Intermediário 23 : {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0339] A uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (30 g, 85,9 mmol) (Intermediário 20) em DMA (300 ml), adicionou-se NBS (15,3 g, 85,9 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, adicionou-se 2,2-dimetilpropanotioamida (11,0 g, 94,5 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi

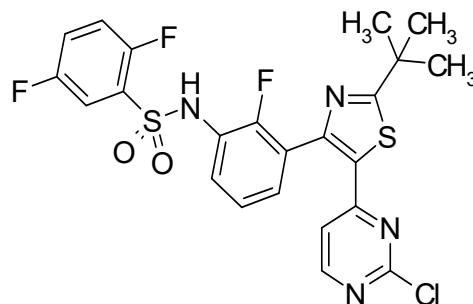
despejada em água e extraída com EtOAc (200 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo 2:1) dando o composto titular. (11 g, 35,4 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 8,12-8,19 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 5,85-5,98 (m, 1H), 5,20-5,37 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H). MS (ES⁺): 447 [M+H]⁺.

Intermediário 24: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina



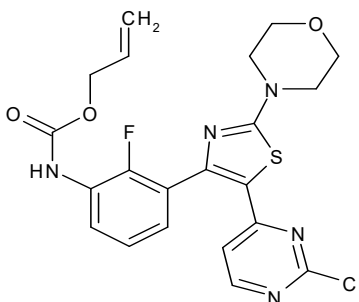
[0340] Em um frasco redondo {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (800 mg, 1,79 mmol) foi dissolvido em DCM (30 ml) e água (0,5 ml). Adicionou-se hidreto de tri-n-butil estanho (0,480 ml, 1,79 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (103 mg, 0,090 mmol). Esta mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Por meio de TLC verificou-se que todo o material foi consumido. A reação foi concentrada à securo. O bruto foi então dissolvido em uma pequena quantidade de DCM e injetado sobre uma coluna de 25 g de sílica-gel. A coluna foi eluída com EtOAc e hexanos. O composto titular foi obtido (0,594 g, 1,47 mmol, 82 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,62 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,64 (t, *J*=6,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Intermediário 25: *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



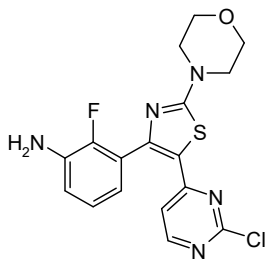
[0341] A uma solução de 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (30 g, 82,8 mmol) em DCM (250 ml) adicionou-se piridina (19,6 g, 248 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C. Cloreto de 2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila (17,6 g, 82,8 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado à mistura por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a reação foi lavada com água (300 ml), e extraída com DCM (2 x 400 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:EtOAc:DCM a 20:1:5) dando o composto titular (20,4 g, 45,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,07-7,17 (m, 1H), 6,68 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). MS (ES⁺): 539 [M+H]⁺.

Intermediário 26: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0342] A uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (20 g, 57 mmol) (Intermediário 20) em DMA (300 ml), adicionou-se NBS (10,2 g, 57 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Então adicionou-se morfolina-4-carbotioamida (9,2 g, 63 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (1 L x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo a 2:1) dando o composto titular (20 g, 83,5 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20-8,27 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,92-6,98 (br, 1H), 6,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,90-6,03 (m, 1H), 5,25-5,41 (m, 2H), 5,65-5,70 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,77-3,86 (m, 4H). m/z (ES⁺): 476 [M+H]⁺

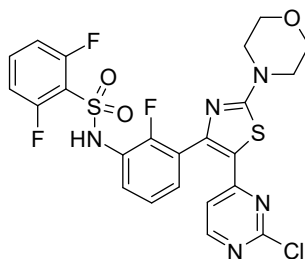
Intermediário 27: 3-(5-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina



[0343] A uma solução de {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (57 g, 120 mmol) (preparado por meio de um processo análogo àquele descrito para o Intermediário 26) em DCM (500 ml), adicionou-se HOAc (17,3 g, 288 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,68 g, 2,4 mmol). Em seguida adicionou-se à mistura hidreto de tri-n-butil estanho (38,4 g, 132 mmol) por gotejamento, a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de

NaHCO₃ saturado (300 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (1 L x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (500 ml) dando o composto titular (43 g, 91,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,15 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,95-7,07 (m, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,70 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,75-3,88 (m, 4H).

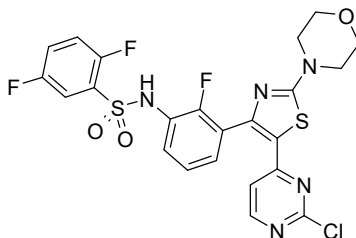
Intermediário 28: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0344] A uma solução de 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (35 g, 89,5 mmol) em piridina (400 ml), adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzeno-1-sulfonila (20,9 g, 98,5 mmol) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a reação foi lavada com água (400 ml), e extraída com DCM (2 x 400 ml). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:DCM a 1:2) dando o composto titular (18,5 g, 36,4 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,03 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,25-7,30 (br, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,38 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 4H); *m/z* (ES⁺): 568 [M+H]⁺.

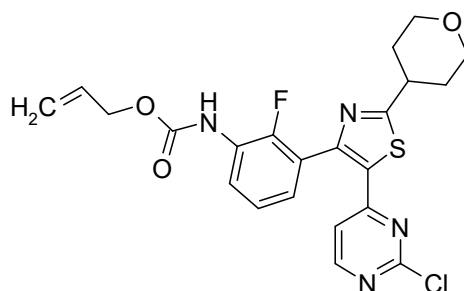
Intermediário 29: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-

tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0345] A uma solução de 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (35 g, 89,5 mmol) (Intermediário 27) em piridina (400 ml), adicionou-se cloreto de 2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila (20,9 g, 98,5 mmol) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a reação foi lavada com água (400 ml), e extraída com DCM (2 x 400 ml). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:DCM a 1:2) dando o composto titular (22,7 g, 44,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75-10,83 (br, 1H), 8,32 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,28-7,60 (m, 6H), 6,48 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 4H); *m/z* (ES⁺): 568 [M+H]⁺.

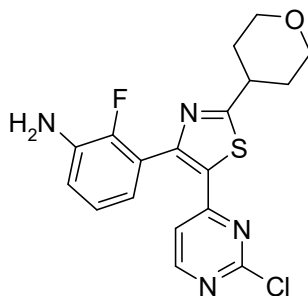
Intermediário 30: 2-Propen-1-ila {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato



[0346] A uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (85 g, 243 mmol) em DMA (700 ml), adicionou-se NBS (43,2 g, 243 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida adicionou-se tetraidro-2*H*-piran-4-carbotioamida (42,3 g, 291,6 mmol) à temperatura

ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C durante 1,5 h. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (400 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo a 2:1) dando o composto titular. (40 g, 35 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48-9,54 (br, 1H), 8,58 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 5,87-5,98 (m, 1H), 5,27-5,36 (m, 1H), 5,16-5,21 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H).

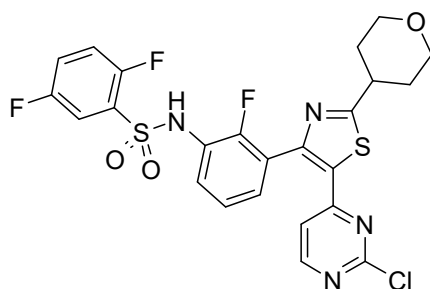
Intermediário 31: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina



[0347] A uma solução de {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (28 g, 59 mmol) em DCM (300 ml), adicionou-se HOAc (8,5 g, 141,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,827 g, 1,18 mmol). Em seguida adicionou-se à mistura hidreto de tri-*n*-butil estanho (27 g, 88,5 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO₃ saturado (200 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (300 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (200 ml) dando o composto titular,

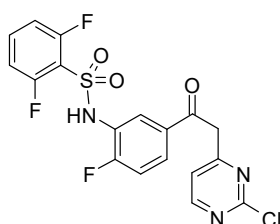
que foi usado diretamente na etapa seguinte. (22,5 g, 97,8 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 2H), 3,79-3,86 (br, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H).

Intermediário 32: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

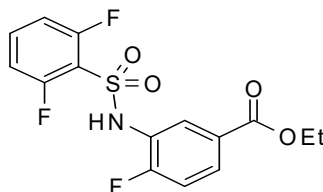


[0348] A uma solução de 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (1,24 g, 3,17 mmol) em DCM (31,7 ml) adicionou-se piridina (0,269 ml, 3,33 mmol) e cloreto de 2,5-difluorobenzenossulfonila (0,448 ml, 3,33 mmol). A reação foi agitada 18 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia (de 5 a 100 % de EtOAc:DCM) deu o composto titular (1,21 g, 2,13 mmol, 67,3 % de rendimento) como um sólido branco-sujo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 8,57 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,67 (m, 5 H), 7,32 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,93 (dd, $J=11,4, 2,0$ Hz, 2 H), 3,39 - 3,58 (m, 2 H), 3,26 - 3,40 (m, 1 H), 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 1,63 - 1,86 (m, 2 H). MS (ESI): 567,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 33: *N*-{5-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: 3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino}-4-fluorobenzoato de etila

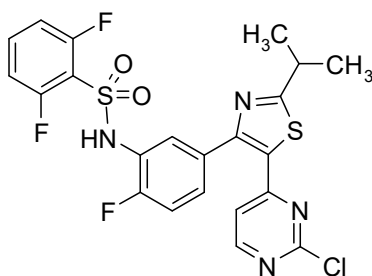


[0349] A uma solução de 3-amino-4-fluorobenzoato de etila (5,47 g, 30 mmol) e piridina (2,55 ml, 33 mmol) em DCM (150 ml) adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (4,45 ml, 33 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Após 16 h, a mistura de reação foi concentrada, triturada com éter, e secada *in vacuo* para gerar 7,87 g (66 % de rendimento) do produto da Etapa A como um pó branco. MS (ESI): 360 (M+H).

Etapa B: *N*-{5-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

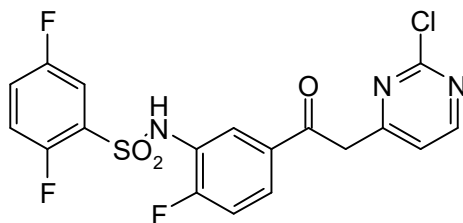
[0350] A uma solução de 3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino}-4-fluorobenzoato de etila (5,0 g, 13,9 mmol) em THF (100 ml) adicionou-se 1,0 M de LiHMDS em THF (34,8 ml, 34,8 mmol). Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (2,7 g, 20,9 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada por gotejamento ao longo de 30 min, e a reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi extinta com 10 ml de MeOH e concentrada, e o resíduo foi repartido entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com 2 x 50 ml de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram passadas através de um leito de sílica-gel, concentradas, e adsorvidas sobre sílica-gel. O produto bruto foi purificado via cromatografia de flash com de 0 a 100 % de EtOAc/DCM para gerar 3,07 g (50 % de rendimento) do composto titular como um pó branco. MS (ESI): 443 (M+H).

Intermediário 34: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

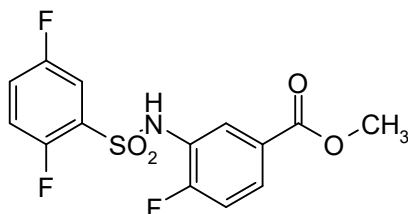


[0351] A uma solução de *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,0 g, 2,3 mmol) em DMF (10 ml) adicionou-se NBS (0,49 g, 2,8 mmol). Após agitação durante 45 min à temperatura ambiente, adicionou-se 2-metilpropanotioamida (0,35 g, 3,4 mmol), e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 4 h, a mistura de reação foi repartida entre éter e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSCo₄ anidro, filtered, e concentrada para gerar 0,49 g (41 % de rendimento) como um pó amarelo. MS (ESI) 525 (M+H).

Intermediário 35: *N*-{5-[(2-Cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: 3-(2,5-difluorofenilsulfonamido)-4-fluorobenzoato de metila



[0352] A uma solução de 3-amino-4-fluorobenzoato de metila (25 g, 149 mmol) em DCM (150 ml) adicionou-se piridina (35,3 g, 446 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (1,8 g, 14,9 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila (34,7 g, 212 mmol) em DCM (20 ml) por gotejamento. A

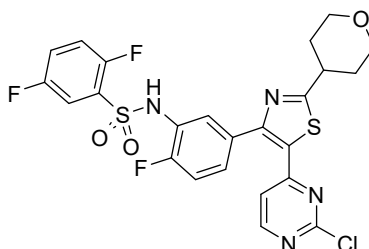
reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a reação foi lavada com água (300 ml), e extraída com DCM (2 x 400 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo dando o composto titular da Etapa A (48,2 g, 94,5 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12-8,18 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(5-(2-(2-Cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0353] A uma solução de 3-(2,5-difluorofenilsulfonamido)-4-fluorobenzoato de metila (40 g, 116 mmol) em THF seco (500 ml) a -10 °C, adicionou-se LiHMDS (1M em THF, 406 mmol, 406 ml) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0 °C. Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (17,8 g, 139 mmol) em THF (50 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0 °C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição do NH₄Cl aquoso saturado (300 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash em sílica-gel, eluindo-se com DCM. Esta solução foi evaporada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil éter dando o composto titular da Etapa B (31 g, 60,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,72-13,77 (br, 1H), 8,57-8,61 (m, 0,4H), 8,38-8,42 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 0,4 H), 7,97-8,02 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 0,4 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,52-7,57 (1,4 H), 7,02-7,30 (m, 4,2

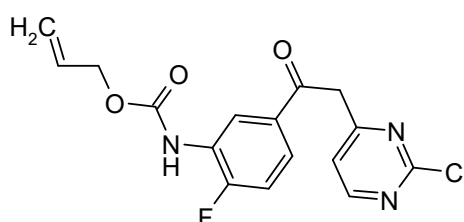
H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,40 (s, 1H). MS (ES⁺): 442 [M+H]⁺.

Intermediário 36: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

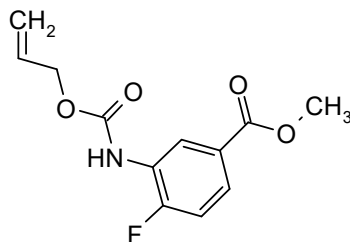


[0354] A uma solução de *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,910 g, 2,06 mmol) (preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 35) em DMA (8,24 ml) adicionou-se NBS (0,385 g, 2,16 mmol). A reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente e então adicionou-se tetraidro-2*H*-piran-4-carbotioamida (0,389 g, 2,68 mmol). A reação foi agitada 16 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água (150 ml), causando precipitação de um sólido. O sólido foi recolhido por meio de filtração com vácuo, redissolvido em EtOAc (50 ml), e concentrado sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia (de 20 a 100 % de EtOAc:hexanos) deu o composto titular (690 mg, 1,21 mmol, 58,5 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,86 (s, 1 H), 8,58 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,45 - 7,69 (m, 4 H), 7,42 (dd, *J*=7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=10,1, 8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,95 (dd, *J*=11,7, 2,0 Hz, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 2 H), 3,25 - 3,41 (m, 1 H), 2,02 (dd, *J*=12,9, 1,6 Hz, 2 H), 1,65 - 1,86 (m, 2 H). MS (ESI): 567,09 [M+H]⁺.

Intermediário 37: {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



Etapa A: 4-fluoro-3-[[2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino} benzoato de metila



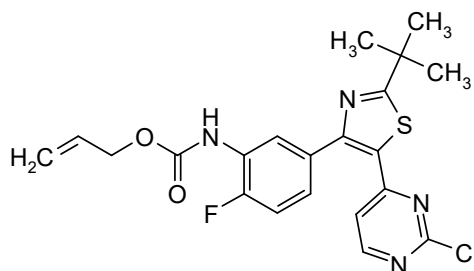
[0355] A uma solução de 3-amino-4-fluorobenzoato de metila (109 g, 644 mmol) em THF (2000 ml), adicionou-se NaHCO₃ saturado (68 g, 805 mmol). Em seguida adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (93 g, 773 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto (160 g, 98 %), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72-8,81 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 6,87-6,94 (br, 1H), 5,91-6,03 (m, 1H), 5,41 (d, J=17,1 Hz, 1 H), 5,28 (d, J=10,5, 1 H), 4,70 (d, J=10,5 Hz, 1 H), 4,70 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Etapa B: {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil} carbamato de 2-propen-1-ila

[0356] A uma solução de 4-fluoro-3-[[2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino}benzoato de metila (60 g, 237 mmol) em THF seco (500 ml) a -10 °C, adicionou-se LiHMDS (1M em THF, 735 mmol, 735 ml) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0 °C. Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (30,5 g, 237 mmol) em THF (50 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0 °C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição de NH₄Cl aquoso saturado (200 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura

successivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash em sílica-gel, eluindo-se com DCM. Esta solução foi evaporada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil éter dando o composto titular (69,8 g, 81,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,66 (br, 0,55H), 8,79-8,83 (m, 0,36H), 8,53-8,61 (m, 0,91H), 8,33-8,37 (m, 0,59H), 7,65-7,72 (m, 0,40H), 7,50-7,57 (m, 0,59H), 7,26-7,30 (m, 0,35H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,92-7,12 (br, 1H), 6,87-6,92 (m, 0,64H), 5,90-6,21 (m, 1,5H), 5,39 (d, J=18,1 Hz, 1H), 5,29 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H).

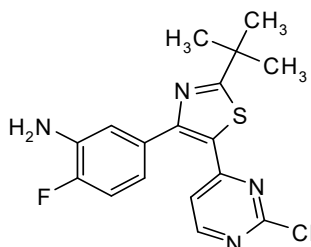
Intermediário 38: {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0357] A uma solução de {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (35 g, 100,3 mmol em DMA, 500 ml), adicionou-se NBS (17,8 g, 100,3 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, adicionou-se 2,2-dimetilpropanotioamida (13 g, 111 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (1 L x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura successivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo a 2:1) dando o composto titular (36 g, 80,5 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,24-8,31 (m, 2H), 7,09-7,18 (m, 2H),

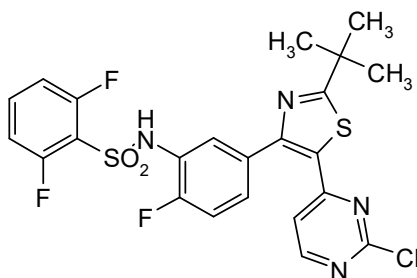
7,01 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,92-6,98 (br, 1H), 5,87-5,97 (m, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 5,24-5,28 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Intermediário 39: 5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina



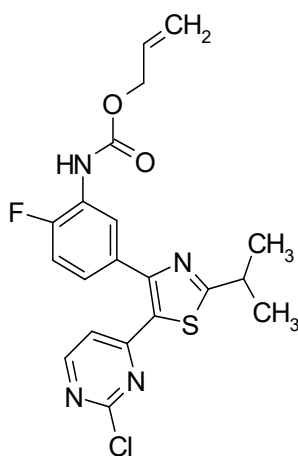
[0358] A uma solução de {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (35 g, 78,4 mmol) em DCM (400 ml), adicionou-se HOAc (11,3 g, 188 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,1 g, 1,57 mmol). Em seguida, adicionou-se à mistura hidreto de tri-*n*-butil estanho (34,2 g, 117 mmol) por gotejamento, a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO₃ saturado (400 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (500 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (200 ml) dando o composto titular (18,3 g, 64,4 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 3H), 6,78-6,83 (m, 1H), 2,30-2,60 (br, 2H), 1,48 (s, 9H).

Intermediário 40: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



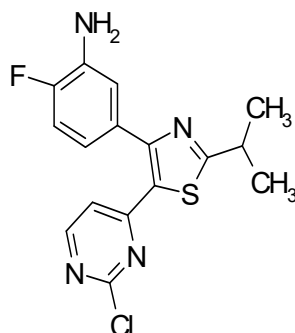
[0359] A uma solução de 5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (13 g, 36 mmol) em DCM (100 ml) adicionou-se piridina (8,5 g, 107 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2,6-difluorobenzeno-1-sulfonila (9,1 g, 43 mmol) em DCM (20 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a reação foi lavada com água (100 ml), e extraída com DCM (2 x 200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:DCM a 1:2) dando o composto titular (12 g, 62,2 % de rendimento, duas bateladas combinadas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95-11,05 (br, 1H), 8,54 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,67-7,79 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 7,10 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H). MS (ES⁺): 539 [M+H]⁺.

Intermediário 41: {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



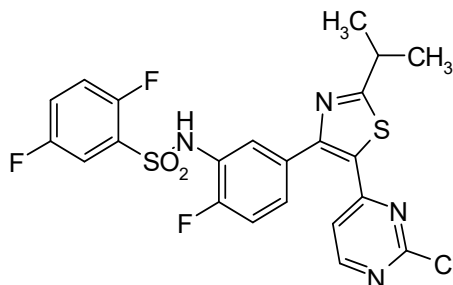
[0360] Em um procedimento análogo ao Intermediário 6, 1,5 g (43 % de rendimento) de {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila foi preparado de {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (2,8 g, 8 mmol) (Intermediário 37). MS (ESI): 432,82 (M+H)⁺.

Intermediário 42: 5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenilamina



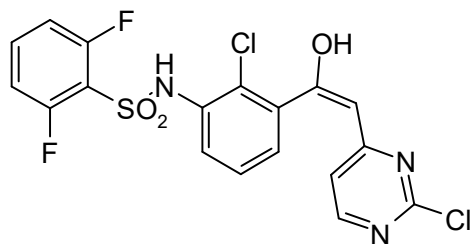
[0361] Em um procedimento análogo ao Intermediário 13, 1,1 g (92 % de rendimento) do composto titular foi preparado a partir de {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (1,5 g, 3,5 mmol) (Intermediário 41). MS (ES+) MS: 349,27 (M+H)⁺.

Intermediário 43: N-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

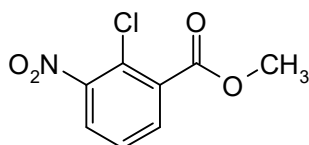


[0362] Em um procedimento análogo ao Intermediário 14 usando-se 5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenilamina (23 g, 66,1 mmol) e cloreto de 2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila (15,4 g, 72,7 mmol) obteve-se o composto titular (19,6 g, 62,2 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=2,2, 7,7 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,34-7,37 (br, 1H), 7,14-7,34 (m, 3H), 7,08 (dd, J=8,4, 9,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 6H). MS (ES⁺): 525 [M+H]⁺.

Intermediário 44: N-{2-Cloro-3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-

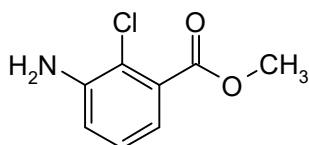
hidroxietenil[fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

Etapa A: 2-cloro-3-nitrobenzoato de metila



[0363] A uma suspensão de ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico (100 g, 495 mmol) em MeOH (600 ml) adicionou-se TsOH (20 g, 10 %). Em seguida, a mistura foi aquecida em refluxo de um dia para o outro. O solvente foi removido. O resíduo foi diluído com EtOAc (1 l). Em seguida, o pH foi ajustado em torno de 9 por meio de adição progressiva de NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (1 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular (96 g, 90,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (dd, *J*=1,8 Hz, 7,9Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=1,5 Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 1 H).

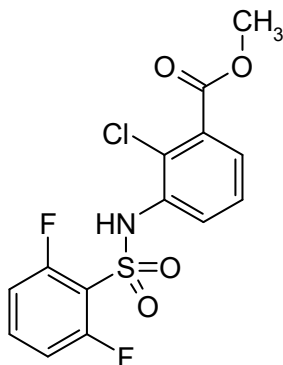
Etapa B: 3-amino-2-clorobenzoato de metila



[0364] A uma solução de 2-cloro-3-nitrobenzoato de metila (25 g, 116 mmol) em MeOH (150 ml) adicionou-se Ni Raney (3 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ (50 psi [345 kPa] a 25 °C) durante 3,5 h. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida à secura dando o produto bruto, que foi purificado por meio de

recristalização em EtOAc dando o composto titular (69 g, 83,5 % de rendimento, quatro bateladas combinadas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,70-7,25 (m, 3H), 4,40-4,50 (br, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa C: 2-cloro-3-(2,6-difluorofenilsulfonamido)benzoato de metila

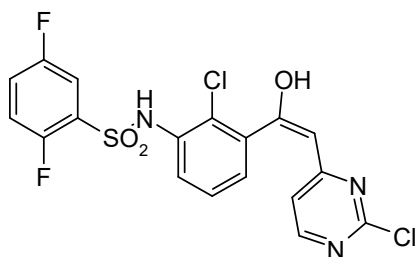


[0365] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 5, Etapa A usando 3-amino-2-clorobenzoato de metila (39 g, 211 mmol) em DCM (200 ml) adicionou-se piridina (51 g, 633 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzeno-1-sulfonila (49,1 g, 232 mmol) obteve-se o composto titular (62 g, 81,6 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (dd, $J=1,8$ Hz, 8,38 Hz, 1H), 7,72-7,79 (br, 1 H), 7,56 (dd, $J=1,8$ Hz, 7,94 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, $J=7,9$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Etapa D: *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

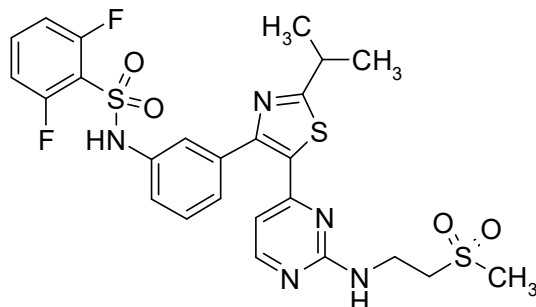
[0366] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 5, Etapa B usando-se 2-cloro-3-(2,6-difluorofenilsulfonamido)benzoato de metila (31 g, 85,9 mmol) e 2-cloro-4-metilpirimidina (12,2 g, 94,5 mmol) obteve-se o composto titular (33 g, 73,5 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,47-13,52 (br, 0,96H), 8,50-8,56 (m, 0,13H), 8,38 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 0,15H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1,18H), 7,17-7,30 (m, 1,77H), 6,90-6,97 (m, 2,29H), 6,83 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 5,65 (s, 1H), 4,28 (s, 0,26H). MS (ES $^+$): 458 [M+H] $^+$.

Intermediário 45: *N*-{2-Cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-

hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

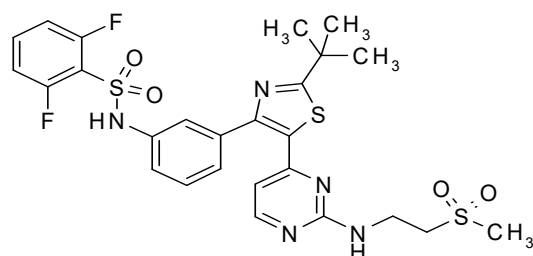
[0367] A uma solução de 3-amino-2-clorobenzoato de metila (16,3 g, 88 mmol) em piridina (150 ml) adicionou-se cloreto de 2,5-difluorobenzenossulfonila (13,0 ml, 97 mmol) por gotejamento. A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação bruta foi concentrada em cerca de a metade, e adicionou-se ~200 ml de água. Um óleo vermelho precipitou-se da mistura. O óleo foi separado, e cristalizou ao descansar. Os cristais foram recolhidos por meio de filtração com vácuo, lavados com éter, e secados *in vacuo* para gerar 16,8 g (46,4 mmol, 52,8 % de rendimento) como um pó branco. LC/MS indica que o produto é uma mistura a ~2:1 do produto desejado e a bis-sulfonamida. O pó branco foi dissolvido em THF (100 ml), e adicionou-se uma solução 1 M de LiHMDS em THF (100 ml, 100 mmol). Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (8,0 g, 62,2 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada por gotejamento over 15 minutos. A solução foi agitada a 20 °C durante mais 20 minutos, e então a reação foi extinta com MeOH (5 ml). O solvente foi removido com um evaporador rotativo, e o resíduo foi repartido entre EtOAc e água. A camada aquosa foi acidificada a pH<9 com cloreto de amônio aquoso saturado, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre NaSO₄ aquoso, filtradas, e concentradas a ~50 ml. A solução castanha foi passada através de um leito de sílica-gel (eluindo-se com EtOAc) e concentrada para gerar o composto titular (6,78 g, 14,8 mmol, 16,8 % de rendimento) como um pó amarelo. MS (ESI): 458,0 [M+H]⁺.

Exemplo 1: 2,6-Difluoro-N-{3-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}

benzenossulfonamida

[0368] Uma mistura pura de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,30 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (0,20 g, 1,62 mmol) foi aquecida a 60 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com 1M de HCl e extraída com DCM duas vezes. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia ISCO (de 0 a 40 % de uma proporção de 1:9 de MeOH:EtOAc em DCM) deu o composto titular (74 mg, 40,0 % de rendimento) como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,04 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,46 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 5 H), 6,09 (br. s., 1 H), 3,60 - 3,73 (m, 2 H), 3,34 - 3,38 (m, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ESI): 594,2 [M+H]⁺.

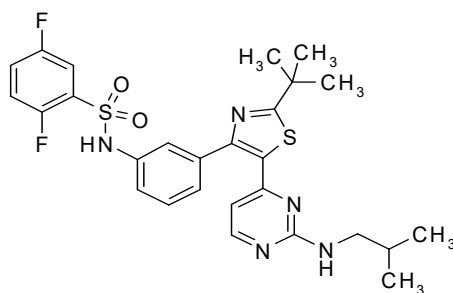
Exemplo 2: N-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0369] De acordo com um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1 usando-se *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,08 g, 0,15 mmol), obteve-se 42 mg (43 % de rendimento) do composto titular. RMN

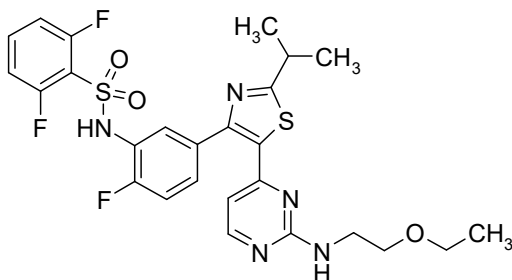
^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,05 (s, 1 H), 8,06 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 5 H), 6,06 - 6,20 (m, 1 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 3: N-[3-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



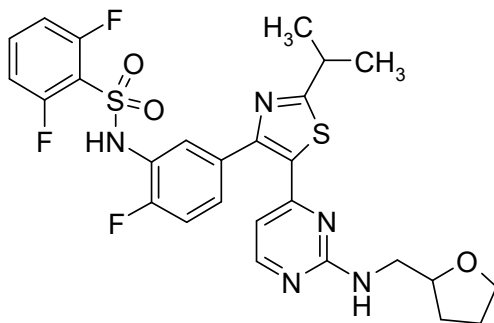
[0370] Uma suspensão de N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,288 mmol) e isobutilamina (1 ml, 10,06 mmol) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com HCl aquoso diluído. O extrato de DCM foi secado sobre MgSO_4 , filtrado, evaporado sobre sílica-gel e cromatografado (de 0-20 % de MeOH em DCM). O composto titular foi obtido como um sólido amarelo (75 mg, 44 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,62 (m, 3 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=7,7$ Hz, 2 H), 6,00 (br. s., 1 H), 2,85 - 3,11 (m, 2 H), 1,67 - 1,87 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 0,82 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H). MS (ESI): 558,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 4: N-[5-[5-(2-{[2-(etilóxi)etil]amino}-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0371] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,150 g, 0,286 mmol) e 2-etoxietilamina (0,5 ml, 4,77 mmol), obteve-se o composto titular (64 mg, 36 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,20 - 7,32 (m, 4 H), 6,19 (s, 1 H), 3,35 - 3,51 (m, 6 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H), 1,10 (q, *J*=6,7 Hz, 3 H). MS (ESI): 578,2 [M+H]⁺.

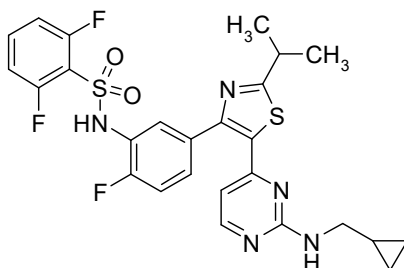
Exemplo 5: 2,6-Difluoro-*N*-[2-fluoro-5-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(tetraidro-2-furanilmetil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]benzenossulfonamida



[0372] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,150 g, 0,286 mmol) e tetraidrofufurilamina (0,5 ml, 4,84 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (71 mg, 41 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,43 (dd, *J*=7,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 4 H), 6,19 (br. s., 1 H), 3,93 - 4,01 (m, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,57 - 3,65 (m, 1 H), 3,35 - 3,41 (m, 1 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 1,74 - 1,93 (m, 3 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ESI): 590,2 [M+H]⁺.

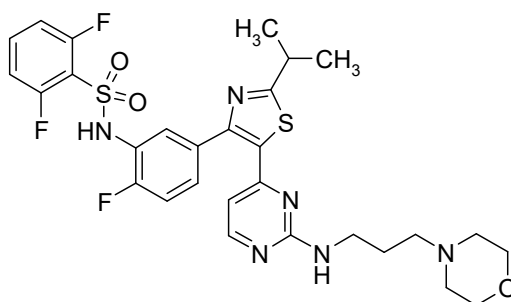
Exemplo 6: *N*-{5-[5-{2-[(Ciclopropilmetil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1-

metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0373] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (60 mg, 0,11 mmol) e 1-ciclopropilmetanamina (0,1 ml, aprox. 1,4 mmol) obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (25 mg, 39 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,90 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,79 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 3 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 6,15 (br. s., 1 H), 3,00 - 3,15 (m, 2 H), 2,42 - 2,45 (m, 1 H), 1,34 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H), 0,94 - 1,06 (m, 1 H), 0,34 - 0,42 (m, 2 H), 0,16 - 0,22 (m, 2 H). MS (ESI): 560,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

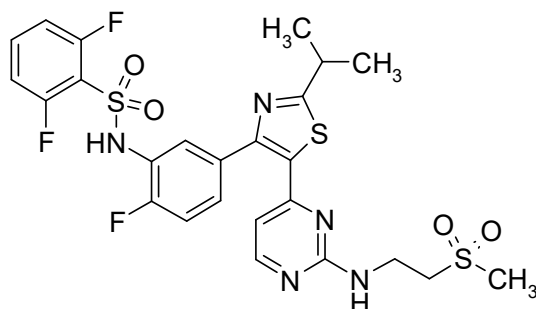
Exemplo 7: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(4-morpholinil)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



[0374] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (80 mg, 0,15 mmol) e 3-(4-morfolinil)-1-propanamina (0,10 ml, aprox. 6,9 mmol) obteve-se o composto titular como um sólido branco (85 mg, 89 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,01 (d, $J=5,1$

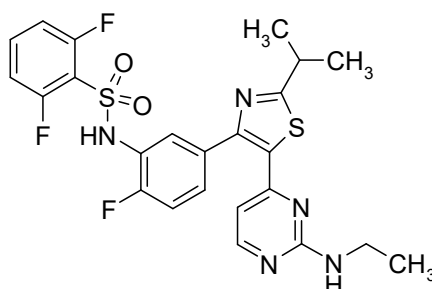
Hz, 1 H), 7,52 - 7,67 (m, 1 H), 7,36 (dd, $J=7,6$, 1,6 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,07 - 7,21 (m, 3 H), 6,14 (br. s., 1 H), 3,57 (br. s., 4 H), 3,20 - 3,36 (m, 8 H), 2,36 - 2,41 (m, 1 H), 1,65 (br. s., 2 H), 1,31 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H). MS (ESI): 633,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 8: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



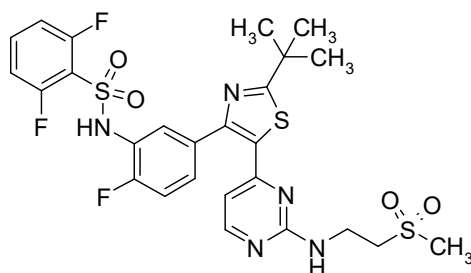
[0375] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (3,0 g, 5,71 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (2,82 g, 22,86 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (1,9 g, 53 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,14 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,28 (q, $J=9,2$ Hz, 3 H), 6,22 - 6,31 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 6H). MS (ESI): 612,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 9: *N*-{5-[5-[2-(Etilamino)-4-pirimidinil]-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



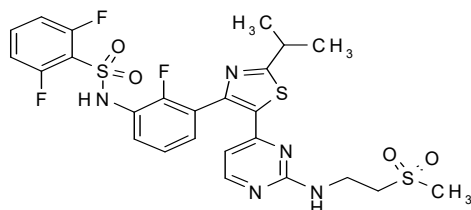
[0376] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,150 g, 0,286 mmol) e etil amina 2,0 M em THF (2 ml, 4,00 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (74 mg, 49 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 8,07 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,80 (m, 1 H), 7,44 (dd, *J*=7,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 4 H), 6,17 (br. s., 1 H), 3,16 - 3,31 (m, 3 H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H), 1,10 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H). MS (ESI): 534,2 [M+H]⁺.

Exemplo 10: *N*-{5-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



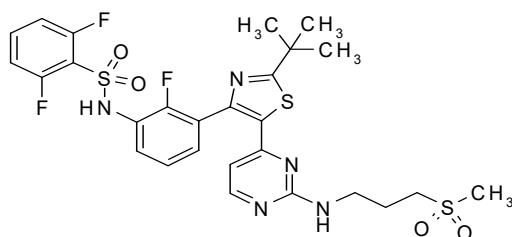
[0377] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,149 g, 0,276 mmol) e 2-aminoetil-metilsulfona (0,3 g, 2,4 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (75 mg, 43 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,79 (m, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 3 H), 7,22 - 7,34 (m, 3 H), 6,28 (br. s., 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 2 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 626,2 [M+H]⁺.

Exemplo 11: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}

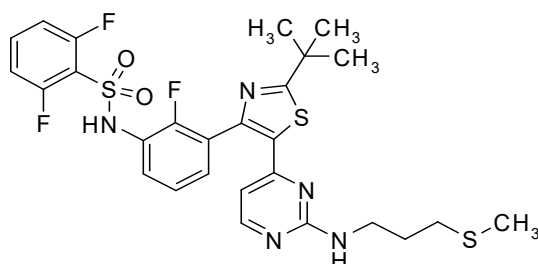
benzenossulfonamida

[0378] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,100 g, 0,190 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (0,100 g, 0,812 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (53 mg, 43 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 8,09 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,20 - 7,32 (m, 3 H), 5,89 - 6,05 (m, 1 H), 3,63 (br. s., 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 2,99 - 3,04 (m, 3 H), 1,35 (d, $J=6,9$ Hz, 6H). MS (ESI): 613,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 12: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[3-(metilsulfonyl)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[3-(metiltio)propil] amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



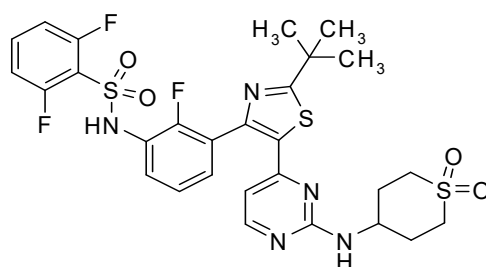
[0379] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-

difluorobenzenossulfonamida (110 mg, 0,204 mmol) e [3-(metiltio)propil]amina (200 mg, 1,90 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (124 mg, 90 % de rendimento). MS (ESI): 608,1 [M+H]⁺.

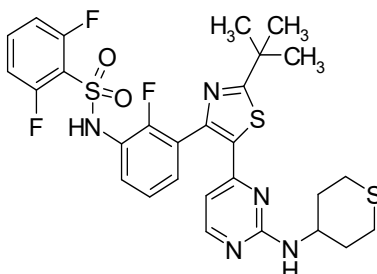
Etapa B: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[3-(metilsulfonyl) propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0380] A uma solução de oxona (376 mg, 0,612 mmol) em água (5 ml) a 0 °C, adicionou-se por gotejamento uma solução de *N*-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-{[3-(metiltio)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (124 mg, 0,204 mmol) em 90 % de EtOH (10 ml). A solução foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, evaporada sobre sílica-gel e cromatografada (de 0 a 40 % de 1:9 de MeOH:EtOAc em DCM). O composto titular foi obtido como um sólido branco (30 mg, 22 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,04 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,58 - 7,77 (m, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 2 H), 7,13 - 7,34 (m, 3 H), 5,87 - 6,07 (m, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 1,82 - 2,01 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H). MS (ESI): 640,2 [M+H]⁺.

Exemplo 13: *N*-[3-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(1,1-dioxidotetraidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-(3-{2-(1,1-Dimetiletil)-5-[2-(tetraidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida

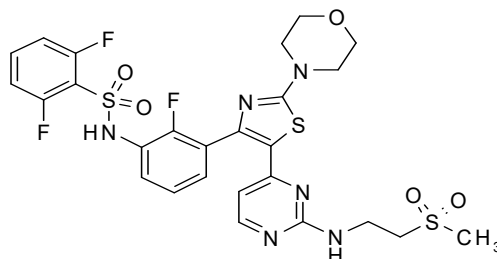


[0381] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,186 mmol) e tetraidro-2*H*-tiopiran-4-amina (100 mg, 0,853 mmol) obteve-se o composto titular como uma espuma amarela bruta e usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 620,2 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-[3-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(1,1-dioxidotetraidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

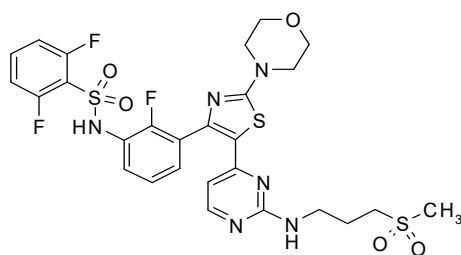
[0382] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 12, Etapa B usando *N*-(3-{2-(1,1-dimetiletil)-5-[2-(tetraidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida bruta e oxona (342 mg, 0,557 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (30 mg, 24 % de rendimento em 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,60 - 7,75 (m, 1 H), 7,48 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 2H), 7,28 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=9,1 Hz, 2 H), 6,01 (br. s., 1 H), 3,07 - 3,24 (m, 4 H), 1,91 - 2,19 (m, 5 H), 1,41 (s, 9 H). MS (ESI): 652,1 [M+H]⁺.

Exemplo 14: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{2-(metilsulfonil)etil}amino)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-

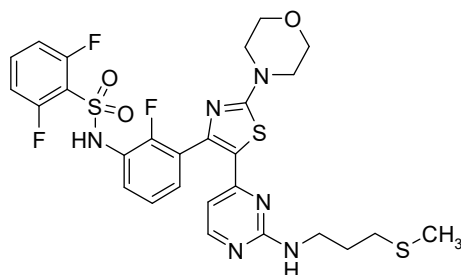
il]fenil}benzenossulfonamida

[0383] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,101 g, 0,178 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (0,30 g, 2,436 mmol) obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (72 mg, 61 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 7,93 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 5 H), 5,72 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 3,46 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H). MS (ESI): 655,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 15: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[3-(metilsulfonyl)propil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



Etapa A: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[3-(metiltio) propil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

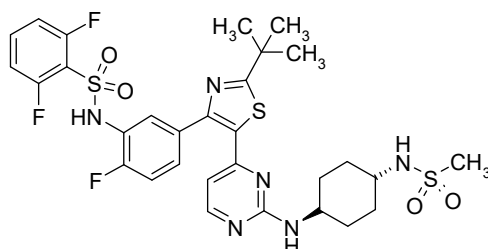


[0384] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,264 mmol) e 3-(metiltio)-1-propanamina (300 mg, 2,85 mmol), obteve-se o composto titular como uma espuma amarela bruta e usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): 637,2 [M+H]⁺.

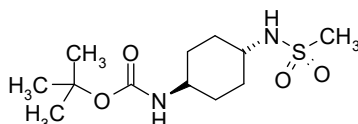
Etapa B: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[3-(metilsulfonil) propil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

[0385] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 12, Etapa B usando 2,6-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[3-(metiltio)propil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida bruta e oxona (527 mg, 0,857 mmol) obteve-se o composto titular como um sólido branco (83 mg, 46 % de rendimento em 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 7,88 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 7,59 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 (td, *J*=7,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 5 H), 5,67 (br. s., 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 4 H), 3,39 - 3,51 (m, 4 H), 3,22 - 3,31 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 1,82 - 2,00 (m, 2 H). MS (ESI): 669,2 [M+H]⁺.

Exemplo 16: *N*-(5-{2-(1,1-Dimetiletil)-5-[2-({*trans*-4[(metilsulfonil)amino]cicloexil}amino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida

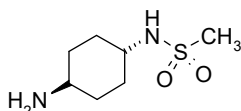


Etapa A: {4-[(metilsulfonil)amino]cicloexil}carbamato de 1,1-dimetiletila



[0386] A *trans*-*N*-*boc*-1,4-cicloexanodiamina (1,00 g, 4,67 mmol) foi dissolvida em DCM (50 ml). Em seguida, adicionou-se TEA (1,301 ml, 9,33 mmol), seguido de cloreto de metanossulfonila (0,397 ml, 5,13 mmol). A reação foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 22 h. A mistura de reação foi repartida entre DCM (100 ml) e água (25 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (50 ml). Camada orgânica combinada foi secada sobre MgSO₄ durante 20 h de um dia para o outro. Filtrada e evaporada à secua dando o composto titular da Etapa A como um sólido (0,924g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,32 (s, 8 H), 2,89 (s, 3 H), 1,83 - 1,91 (m, 1 H), 1,70 - 1,78 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

Etapa B: *N*-(4-Aminocicloexil)metanossulfonamida

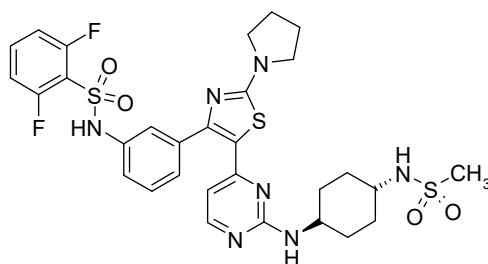


[0387] {4-[(Metilsulfonil)amino]cicloexil}carbamato de 1,1-dimetiletila (0,922 g, 3,15 mmol) foi dissolvido em DCM (50 ml). Adicionou-se TFA (2,429 ml, 31,5 mmol) e a reação foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 1 h. Os voláteis foram removidos por evaporação e adicionou-se DCM (50 ml) seguido de evaporação de voláteis. A adição de DCM/evaporação foi repetida várias vezes dando um semissólido marrom. O semissólido residual foi tratado com dietil éter (10 ml) após o que a suspensão foi sonificada e triturada, depois filtrada. Sólidos foram triturados com mais dietil éter (10 ml). O produto foi secado com sucção dando o composto titular da Etapa B como um sólido rosa claro (0,938 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (br. s., 2 H), 7,07 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 2,78 - 3,01 (m, 2 H), 1,80 - 2,02 (m, 4 H), 1,17 - 1,47 (m, 4 H).

Etapa C: *N*-(5-{2-(1,1-Dimetiletil)-5-[2-({*trans*-4-[(metilsulfonil)amino]cicloexil}amino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0388] *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (50 mg, 0,093 mmol) e *N*-(4-aminocicloexil)-metanossulfonamida (19,62 mg, 0,102 mmol) foram dissolvidos em *n*-butanol (1 ml) e adicionou-se TEA (0,052 ml, 0,371 mmol). A reação foi agitada em um vaso fechado a 90 °C durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado via HPLC ácida Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). Frações desejadas foram combinadas e o solvente removido dando o composto titular como um sólido branco (0,006g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,41 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 7,28 (q, *J*=8,7 Hz, 2 H), 7,00 (dt, *J*=2,6, 1,3 Hz, 1 H), 6,10 - 6,28 (m, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,09 (td, *J*=4,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,83 - 1,98 (m, 4 H), 1,21 - 1,50 (m, 13 H). MS (ESI): 695 [M+H]⁺.

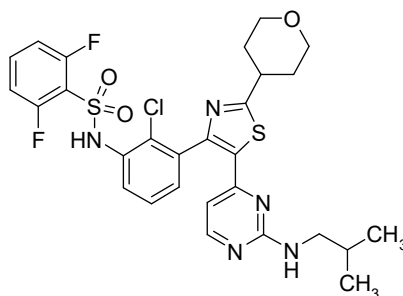
Exemplo 17: 2,6-Difluoro-*N*-{3-[5-[2-({*trans*-4-[(metilsulfonil)amino]cicloexil}amino)-4-pirimidinil]-2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



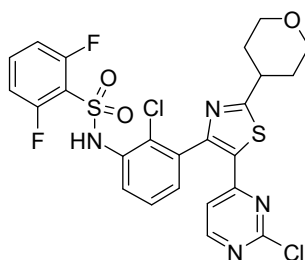
[0389] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida foi dissolvido em *n*-butanol e *N*-(4-aminocicloexil)metanossulfonamida (27,0 mg, 0,140 mmol) foi adicionada à temperatura ambiente seguido de TEA (52,2 µl, 0,375 mmol). A reação foi aquecida a 60 °C durante 12 h. Purificado via HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). Frações desejadas foram combinadas e lavadas com NaHCO₃,

secadas sobre MgSO_4 e o solvente removido dando o composto titular como um sólido amarelo (0,010g). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,73 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,55 (m, 1 H), 7,11 - 7,31 (m, 2 H), 6,93 - 7,10 (m, 3 H), 6,72 - 6,88 (m, 1 H), 6,42 - 6,48 (m, 1 H), 6,28 - 6,35 (m, 1 H), 5,79 - 5,88 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,29 - 3,45 (m, 6 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 1,77 - 2,02 (m, 6 H), 1,19 - 1,42 (m, 4 H). MS (ESI): 690 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 18: *N*-{2-Cloro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0390] Adicionou-se NBS recristalizado (1,56 g, 8,8 mmol) a uma suspensão de *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (4,02 g, 8,80 mmol) em DMA (15 ml) em um banho de gelo. A reação foi removida imediatamente do banho de gelo e deixada aquecer à temperatura ambiente ao longo de 0,5 h. Adicionou-se tetraidro-2H-piran-4-carbotioamida (1,27 g, 8,80 mmol) e a reação foi aquecida em um banho de óleo (da t.a. até 65 °C). A reação foi diluída com água (100 ml) o que causou a precipitação de

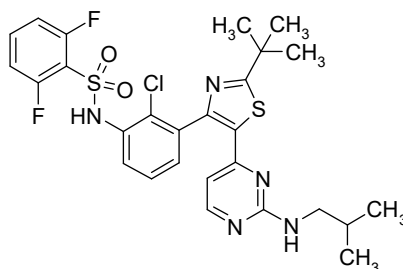
um sólido amarelo. Em seguida, o sólido foi dissolvido por meio da adição de EtOAc (100 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (50 ml). A fase orgânica combinada foi filtrada através de papel Whatman 1 PS (separador de fase) e concentrada sob vácuo a um resíduo laranja bruto. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com de 0 a 100 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular da Etapa A como um sólido amarelo claro (2,56 g; 50,1 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,55 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,92 (d, $J=11,0$ Hz, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 2,03 (br. s., 2 H), 1,69 - 1,83 (m, $J=12,1, 12,1, 11,9, 4,2$ Hz, 2 H).

Etapa B: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

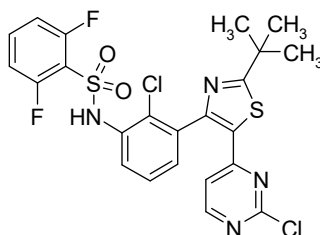
[0391] *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,26 mmol) e isobutilamina (0,15 g, 2,01 mmol) foram combinadas em *i*-PrOH (3 ml) em um vaso fechado e aquecidas a 80 °C durante 16 h. A reação foi concentrada a um sólido amarelo que foi dissolvido em DCM e fornecida no topo de um cartucho de SiO₂ pré-empacotado (5 g). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com de 0 a 100 % de DCM:MeOH:NH₄OH/ 84:15:1 em DCM. O produto amarelo bruto resultante foi dissolvido com DCM (10 ml) e a adição de hexanos precipitou o composto titular como um sólido amarelo, que foi recolhido e secado ao ar (0,100 g, 58,4 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 7,21 (t, $J=9,0$ Hz, 2 H), 5,66 (br. s., 1 H), 3,91 (ddd, $J=9,6, 2,0, 1,8$ Hz, 2 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H),

2,97 - 3,09 (m, 2 H), 1,98 (dd, $J=12,8$, 1,9 Hz, 2 H), 1,84 (dt, $J=13,5$, 6,8 Hz, 1 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 0,87 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H). MS (ESI) 620,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 19: *N*-[2-Cloro-3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



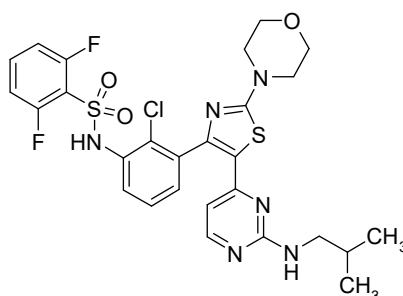
[0392] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (4,03 g, 8,80 mmol) e 2,2-dimetilpropanotioamida (1,03 g, 8,80 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (2,25 g; 43,7 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 3 H), 7,22 (t, $J=9,2$ Hz, 2 H), 6,53 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H).

Etapa B: *N*-[2-Cloro-3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

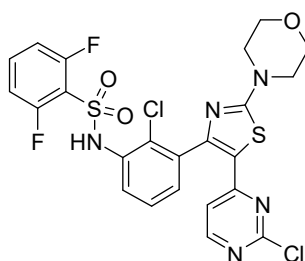
[0393] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,28 mmol) e isobutilamina (0,15

g, 2,01 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (0,078 g, 45,4 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,21 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,03 (br. s., 2 H), 1,84 (dt, $J=13,4, 6,7$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 0,88 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H). MS (ESI) 592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 20: *N*-{2-Cloro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



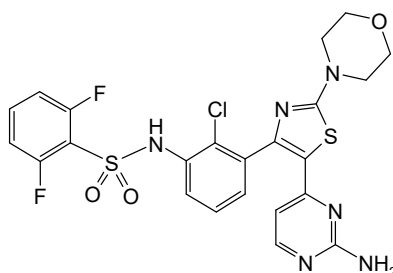
[0394] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (4,05 g, 8,83 mmol) e 4-morfolinacarbotoamida (1,29 g, 8,83 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (2,61 g; 48 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,39 (dd, $J=7,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,19 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,54 (t, $J=4,3$ Hz, 4 H).

Etapas B: *N*-{2-Cloro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-

morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

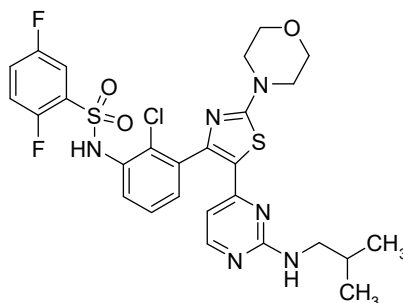
[0395] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,16 g, 0,27 mmol) e isobutilamina (0,15 g, 2,01 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (0,026 g; 14,1 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 7,84 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,43 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H), 5,42 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 3,70 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 3,44 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 3,02 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H), 0,87 (d, *J*=6,7 Hz, 9 H). MS (ESI) 621,2 [M+H]⁺.

Exemplo 21: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

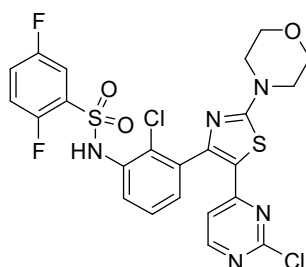


[0396] Em um vaso de pressão colocou-se *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (300 mg, 0,513 mmol) e adicionou-se NH₄OH (2 ml) e 1,4-dioxano (2 ml). O vaso foi fechado hermeticamente e aquecido a 100 °C durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada, concentrada sobre sílica e o resíduo foi cromatografado em coluna dando o composto titular (0,10 g, 35 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,81 (br. s., 1 H), 7,81 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,21 (t, *J*=9,1 Hz, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,44 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,70 (t, *J*=4,7 Hz, 4 H), 3,44 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H). MS (ES⁺): 566 [M+H]⁺.

Exemplo 22: *N*-{2-Cloro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



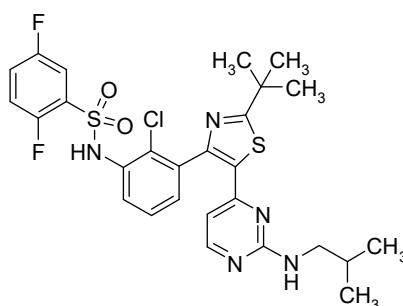
[0397] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando NBS (0,41 g, 2,29mmol), *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,0 g, 2,18 mmol) e 4-morfolinacarbotoioamida (0,35 g, 2,40 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (1,27 g; 95 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 8,31 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,28 - 7,75 (m, 8 H), 6,20 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 3,71 (t, *J*=4,7 Hz, 4 H), 3,54 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H).

Etapa B: *N*-{2-Cloro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

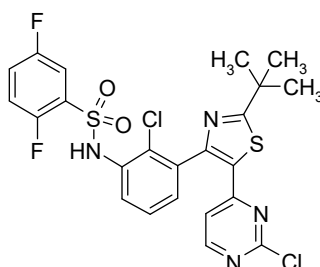
[0398] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,26 mmol) e isobutilamina (0,19 g, 2,57 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo

(0,132 g, 79 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,70 (br. s., 1 H), 7,84 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,62 (m, 6 H), 7,29 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,42 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 3,70 (br. s., 4 H), 3,44 (br. s., 4 H), 3,02 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 1,83 (ddd, $J=12,8, 6,7, 6,5$ Hz, 1 H), 0,87 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H). m/z (ESI) 621,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 23: *N*-[2-Cloro-3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



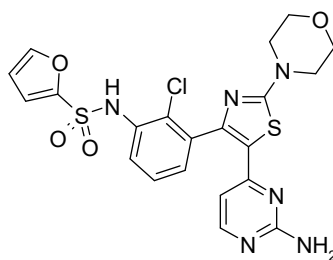
[0399] A uma solução de *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (3,0 g, 6,55 mmol) em DMA (25 ml) adicionou-se NBS (1,165 g, 6,55 mmol). Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, adicionou-se 2,2-dimetilpropanotioamida (0,767 g, 6,55 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e extraída cinco vezes com água. A camada orgânica foi secada sobre NaSO_4 anidro, adsorvida sobre sílica-gel, e purificada via cromatografia de coluna, eluindo-se com de 0 a 50 % de EtOAc/DCM. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para gerar 1,31 g (2,36 mmol, 36,0 % de rendimento) do composto titular como um

pó amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,74 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 6 H), 6,57 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 555,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

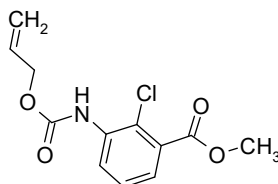
Etapa B: *N*-[2-Cloro-3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0400] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g; 0,18 mmol) e isobutilamina (0,13g; 1,81 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (0,050 g, 44,6 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,70 (br. s., 1 H), 8,00 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,60 (m, 5 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,01 (br. s., 2 H), 1,76 - 1,89 (m, $J=13,3$, 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,87 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H). MS (ESI) 592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 24: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida



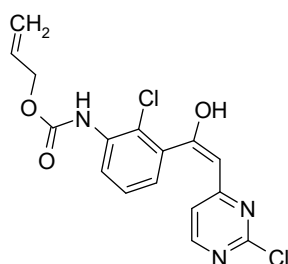
Etapa A: 2-cloro-3-[[2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino} benzoato de metila



[0401] A uma solução de 3-amino-2-clorobenzoato de metila (29 g, 0,162 mol) em THF (50 ml) e NaHCO_3 saturado (200 ml) adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (24 g, 0,194 mol) por gotejamento a

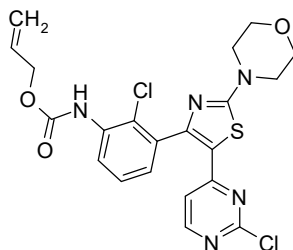
0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi extraída com EtOAc (2 x 200 ml). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido dando o produto bruto da Etapa A, que foi usado diretamente na etapa seguinte. (42 g, 96,3 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30-8,37 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,35-7,43 (br, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 5,90-6,06 (m, 1H), 5,25-5,41 (m, 2H), 4,68-4,70 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

Etapa B: {2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0402] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 5, Etapa B usando 2-cloro-3-[[2-(propen-1-ilóxi)carbonil]amino]benzoato de metila (30 g, 0,11 mol) e 2-cloro-4-metilpirimidina (15,8 g, 0,12 mol) preparou-se o composto titular da Etapa B (29 g, 79,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,52-13,58 (br, 0,9H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 2,2 H), 7,21-7,24 (m, 1,2H), 6,85-6,88 (m, 1H), 5,91-6,02 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,23-5,40 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H).

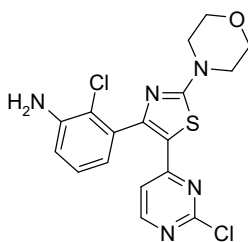
Etapa C: {2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0403] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando {2-cloro-3-[(2-cloro-4-

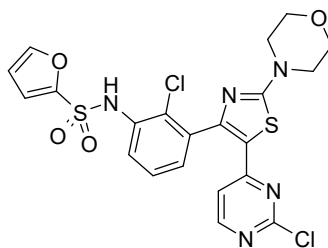
pirimidinil)acetil]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila (3,00 g, 8,19 mmol), NBS (1,531 g, 8,60 mmol) e 4-morfolinacarbotoamida (1,677 g, 11,47 mmol) o composto titular da Etapa C foi obtido como um sólido laranja (4,03 g, 7,86 mmol, 96 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,29 (s, 1 H), 8,33 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,84 (m, 1 H), 7,48 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J=7,7, 1,5$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 5,83 - 6,08 (m, 1 H), 5,36 (dd, $J=17,2, 1,5$ Hz, 1 H), 5,23 (dd, $J=10,4, 1,5$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,73 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,57 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H). MS (ESI): 491,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: {2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}amina



[0404] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 13 usando {2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}carbamato de 2-propen-1-ila (2,50 g, 5,08 mmol) o composto titular da Etapa D foi obtido como um sólido amarelo (2,08 g, 4,99 mmol, 98 % de rendimento). MS (ESI): 407,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida



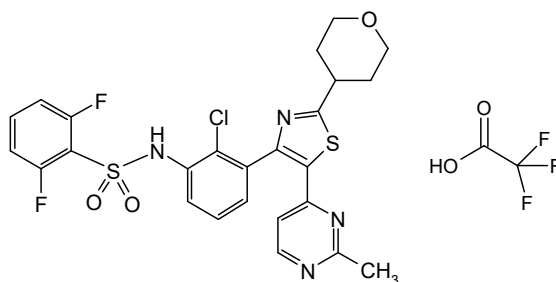
[0405] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando {2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-

2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}amina (1,03 g, 2,52 mmol) e cloreto de 2-furanosulfonila (0,588 g, 3,53 mmol) o composto titular da Etapa E foi obtido como um sólido branco-sujo (430 mg, 0,735 mmol, 29,1 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,53 (s, 1 H), 8,38 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,58 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J=3,5, 1,8$ Hz, 1 H), 6,18 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,55 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H). MS (ESI): 537,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa F: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida

[0406] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida (0,100 g, 0,186 mmol) e hidróxido de amônio (1,21 ml, 9,29 mmol) aquecido a 120 °C durante 20 min em um reator de microondas o composto titular foi obtido como um sólido branco (54 mg, 0,104 mmol, 56,0 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,47 (s, 1 H), 7,90 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J=3,8$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H), 6,43 - 6,62 (m, 3 H), 5,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,45 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H). MS (ESI): 519,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

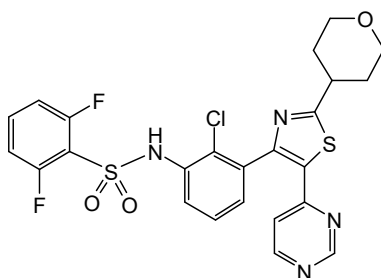
Exemplo 25: trifluoroacetato de *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0407] Uma solução de *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-

difluorobenzenossulfonamida (0,16 g; 0,27 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) com PdCl₂(dppf) (0,055 g, 0,075 mmol) foi desgaseificada durante 5 min. A esta mistura adicionou-se 2,0 M de dimetil-zinco em tolueno (0,4 ml, 0,80 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C. Após 2 h, a reação foi extinta lentamente com MeOH (25 ml). A reação foi diluída adicionalmente com DCM (50 ml), filtrada através uma membrana de nylon e evaporada a um resíduo amarelo bruto. Purificação foi realizada com uma coluna de fase invertida C-18 operando em um gradiente de 10 a 90 % de MeCN/H₂O (+0,1 % TFA) ao longo de 14 min dando o composto titular como um sólido cor de marfim (0,051 g; 27,1 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,84 (s, 1 H), 8,45 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,48 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J*=7,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J*=9,1 Hz, 2 H), 6,35 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 3,92 (ddd, *J*=9,6, 2,0, 1,8 Hz, 2 H), 3,46 (td, *J*=11,5, 1,9 Hz, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,01 (dd, *J*=12,7, 2,0 Hz, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H). MS (ESI) 563,1 [M+H]⁺.

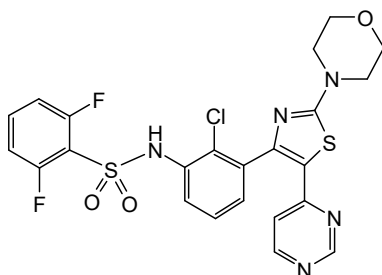
Exemplo 26: *N*-{2-Cloro-3-[5-(4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0408] A uma solução de *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,26 mmol) e formiato de amônio (0,17 g, 2,6 mmol) em EtOAc (7 ml) e MeOH (7 ml) adicionou-se 20 % de hidróxido de paládio sobre carbono (0,17 g, 0,24 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C durante 2 h. O paládio foi removido por filtração using uma membrana de nylon. O filtrado foi concentrado sob

vácuo a um sólido amarelo bruto. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com de 0 a 100 % de EtOAc/hexanos. O sólido resultante foi dissolvido em DCM (5 ml) e adicionou-se hexanos dando o composto titular como um sólido amarelo claro (58 mg, 38,3 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 9,11 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,73 (m, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,20 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,56 (dd, $J=5,4, 1,3$ Hz, 1 H), 3,92 (ddd, $J=9,6, 2,0, 1,9$ Hz, 2 H), 3,46 (td, $J=11,6, 1,9$ Hz, 2 H), 2,00 (dd, $J=12,8, 1,9$ Hz, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), Observação: O pico metina (-H) do grupo THP (tetraidro-2H-piran-4-ila) é submersa sob o pico de água a 3,33 ppm causando alargamento. MS (ESI) 549,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

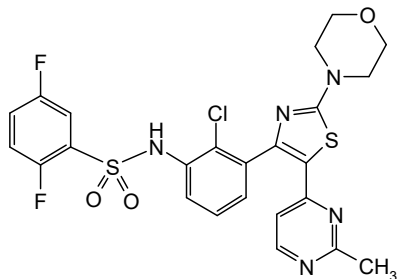
Exemplo 27: *N*-{2-Cloro-3-[2-(4-morfolinil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0409] A uma solução de *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,26 mmol) e formiato de amônio (0,16 g, 2,6 mmol) em EtOAc (7 ml) e MeOH (7 ml) adicionou-se 20 % de hidróxido de paládio sobre carbono (0,16 g, 0,23 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C durante 2 h. O paládio foi removido por filtração usando-se uma membrana de nylon. O filtrado foi concentrado sob vácuo a um sólido amarelo bruto. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com de 10 a 100 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular como um sólido amarelo claro (0,045 g; 29,7 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 8,96 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,36 (d,

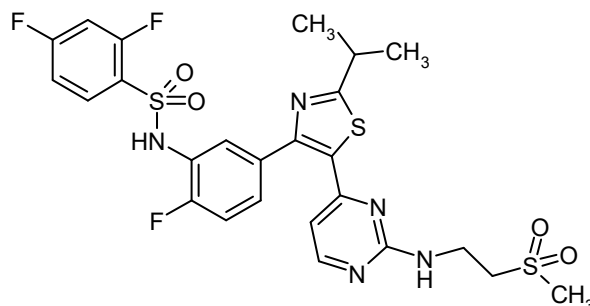
$J=5,6$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,38 (d, $J=6,1$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,25 (dd, $J=5,6, 1,3$ Hz, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 4 H), 3,46 - 3,54 (m, 4 H). MS (ESI) 550,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 28: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

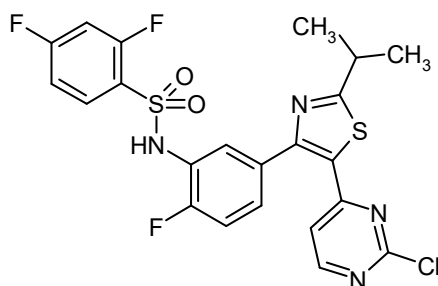


[0410] Uma solução de *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,26 mmol) em 1,4-dioxano (3 ml) com $PdCl_2(dppf)$ (0,047g, 0,064mmol) foi desgaseificada durante 5 min. A esta mistura adicionou-se 2,0 M de dimetil-zinco em tolueno (0,39 ml, 0,77 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C. Após 2 h, a reação foi extinta lentamente com MeOH (15 ml) e então diluída adicionalmente com DCM (50 ml), filtrada através de uma membrana de nylon e evaporada a um resíduo amarelo bruto. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel eluindo-se com de 0 a 100 % de EtOAc/hexanos, seguido de 10 % de EtOH/EtOAc. O sólido resultante foi dissolvido em DCM (10 ml) e adicionou-se hexanos (20 ml) dando o composto titular como um sólido amarelo (0,02 g; 13,1 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,72 (s, 1 H), 8,26 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 2 H), 7,40 - 7,50 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 6,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,48 - 3,53 (m, 4 H) Observação: O grupo 2-Me é submerso sob o pico de água a 2,5 ppm. MS (ESI) 564,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 29: 2,4-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}

benzenossulfonamida

Etapa A: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,4-difluorobenzenossulfonamida



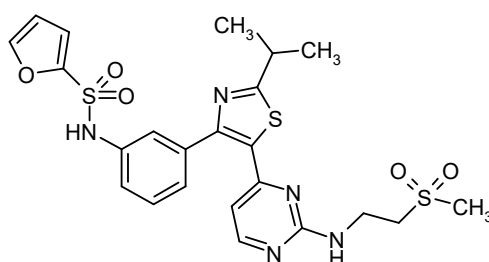
[0411] A uma solução de 5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (12 g, 34,4 mmol) em DCM (100 ml) adicionou-se piridina (8,2 g, 103 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2,4-difluorobenzeno-1-sulfonila (7,32 g, 34,4 mmol) em DCM (30 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, a reação foi lavada com água (200 ml), e extraída com DCM (2 x 200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:DCM a 1:1) dando o composto titular (9,0 g, 49,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,63-10,70 (br, 1H), 8,55 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,71-7,82 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, *J*=5,3, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 6H). MS (ES⁺): 525 [M+H]⁺.

Etapa B: 2,4-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}

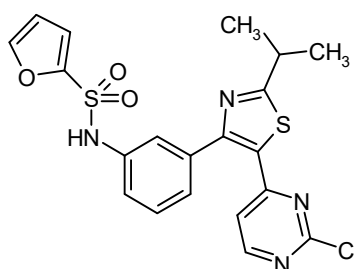
benzenossulfonamida

[0412] [2-(Metilsulfonil)etil]amina (352 mg, 2,86 mmol) e *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,4-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,286 mmol) foram combinados e aquecidos a 55 °C de um dia para o outro. Adicionou-se isopropanol (1 ml) mistura de reação e isto foi agitado durante mais 30 min. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e repartida entre DCM e HCl aquoso a 10 %. A camada orgânica foi separada e separada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada sobre sílica-gel. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 6:4 [DCM:(9:1 de EtOAc:MeOH)]. As frações limpas foram combinadas e concentradas para se obter o composto titular como uma espuma branca (82,1 mg; 45 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,65 (s, 1 H) 8,14 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H) 7,72 (q, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,54(t, *J*=9,7 Hz, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H) 7,11 - 7,30 (m, 2 H) 6,23 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 3,64 (d,*J*=0,9 Hz, 2 H) 3,20 - 3,40 (m, 2 H faixa inclui pico de água) 2,99 (s, 3 H) 1,33 (d, *J*=6,7 Hz, 6 H). MS (ESI): 612,2 [M+H]⁺.

Exemplo 30: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida



Etapas A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida



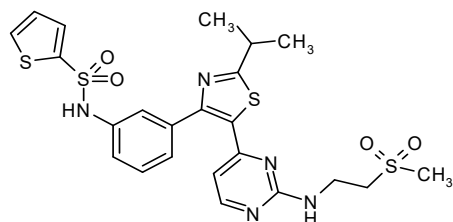
[0413] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (3 g, 9,1 mmol) e cloreto de furan-2-sulfonila (1,81 g, 10,9 mmol) obteve-se o composto titular (2,0 g, 48,9 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,74-10,87 (br, 1H), 8,53 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,98 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). MS (ES $^+$): 661 [M+H] $^+$.

Etapa B: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida

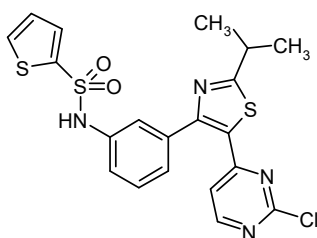
[0414] [2-(Metilsulfonil)etil]amina (267 mg, 2,169 mmol) e *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida (100 mg, 0,217 mmol) foram combinadas e aquecidas a 56 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com DCM e HCl aquoso a 10 %. As camadas foram separadas e a camada de água foi extraída duas vezes mais com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas dando um óleo. O óleo foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 4:6 [DCM:(9:1 EtOAc:MeOH)]. As frações limpas foram combinadas e concentradas dando um óleo. Adicionou-se dietil éter ao óleo e isto foi concentrado para se obter o composto titular como um sólido castanho claro (25,1 mg, 20 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 aquecido a 60 °C) δ ppm 10,53 - 10,65 (m, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,30 - 7,42(m, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 4 H) 7,05 (d, $J=3,6$ Hz, 1 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 6,14 - 6,27 (m, 1 H) 3,59 - 3,74 (m, 2 H) 3,24 - 3,43 (m, 3 H) 2,97 (br. s., 3 H) 1,36 (dd, $J=6,6, 2,7$ Hz, 6 H). MS (ESI): 548,0[M+H] $^+$.

Exemplo 31: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-

pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-tiofenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-tiofenossulfonamida



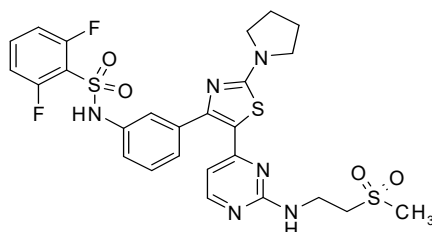
[0415] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14, usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (600 mg, 1,8 mmol) e cloreto de tiofeno-2-sulfonila (331 mg, 1,1 mmol) obteve-se o composto titular (760 mg, 87,8 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,27 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,13-7,17 (br, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,88 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,43 (d, $J=7,1$ Hz, 6H). MS (ES $^+$): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-tiofenossulfonamida

[0416] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando 2-aminoetil-metil-sulfona (258 mg, 2,096 mmol) e *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-tiofenossulfonamida (100 mg, 0,210 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (20 mg, 17 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,49 (s, 1 H) 8,07 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 3 H) 7,04 - 7,12 (m, 1 H) 6,04 - 6,14 (m, 1 H) 3,55 - 3,69 (m, 2 H) 3,30 - 3,37 (m, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 1,32 (d, $J=6,8$ Hz,

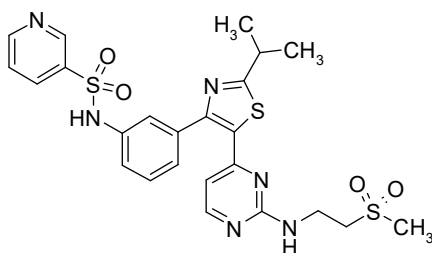
6 H). MS (ESI): 564,1[M+H]⁺.

Exemplo 32: 2,6-Difluoro-N-{3-[5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

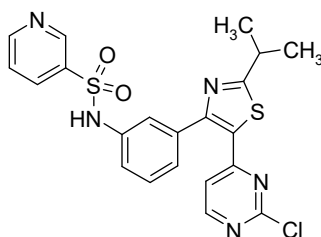


[0417] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando 2-aminoetil-metil-sulfona (923 mg, 7,49 mmol) e N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (400 mg, 0,749 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (27mg, 4 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,87 - 11,12 (m, 1 H) 7,75 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 7,55 - 7,72 (m, 1 H) 7,24 - 7,38 (m, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 4 H) 7,08 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 5,57 - 5,85 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 2 H) 3,29 - 3,43 (m, 7 H) 2,88 - 3,05 (m, 4 H) 1,86 - 2,04 (m, 3 H). MS (ESI): 621,1 [M+H]⁺.

Exemplo 33: N-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida



Etapas A: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida

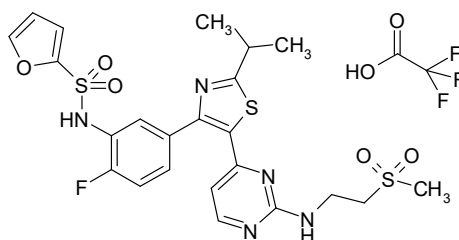


[0418] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (3 g, 9,1 mmol) e cloreto de piridina-3-sulfonila (1,93 g, 10,9 mmol) obteve-se o composto titular (3,1 g, 72 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,57-10,63 (br, 1H), 8,84 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,74-8,78 (m, 1H), 8,50 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,07-8,12 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 6,92 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,24-3,34 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). MS (ES $^+$): 472 [M+H] $^+$.

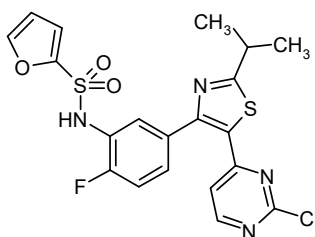
Etapa B: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida

[0419] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando 2-aminoetil-metil-sulfona (391 mg, 3,18 mmol) e *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida (150 mg, 0,318 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma branca (72 mg, 41 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,60 (s, 1 H) 8,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,76 (dd, $J=4,8, 1,3$ Hz, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 7,58 (dd, $J=7,9, 4,8$ Hz, 1 H) 7,46 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 3 H) 5,98 - 6,16 (m, 1 H) 3,64 (dd, $J=2,4, 1,3$ Hz, 2 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 3,16 - 3,29 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H). MS (ESI): 559,0 [M+H] $^+$.

Exemplo 34: Sal de *N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida do ácido trifluoroacético



Etapa A: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida



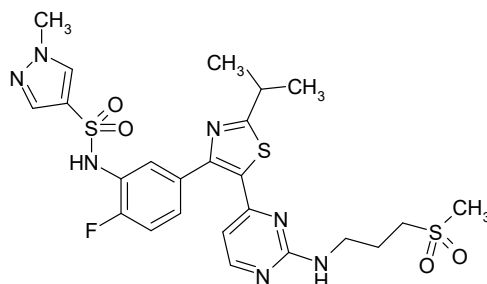
[0420] A 5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}amina (524 mg, 1,50 mmol) foi dissolvido em DCM (20 ml) e tratada com piridina (0,243 ml, 3,00 mmol). Após 5 min, adicionou-se cloreto de 2-furanosulfonila (250 mg, 1,501 mmol) à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com HCl aquoso 2 N e extraída com DCM. A camada de DCM foi lavada com salmoura e secada sobre NaSO₄, filtrada, adicionou-se sílica-gel e concentrou-se. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 1:1 de hexano:(6:4:0,5 Hexano:DCM:EtOAc). O composto titular foi obtido (88 mg, 12 % de rendimento). MS (ESI): 479,1[M+H]⁺.

Etapa B: Sal de *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida do ácido trifluoroacético

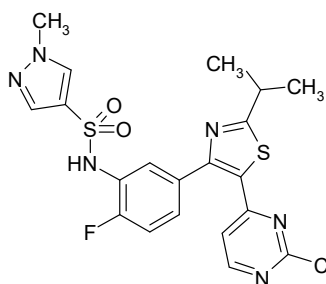
[0421] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida (85 mg, 0,177 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (250 mg, 2,03 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma branca (35 mg, 29 % de rendimento) após purificação por meio de HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,59 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 7,83 - 8,01 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,33 (dd, *J*=7,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J*=3,4, 1,7 Hz, 1 H), 6,25 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 3,60 - 3,74 (m, 2 H), 3,15 - 3,40 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,32 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ESI) base livre: 567,2 [M+H]⁺.

0,211 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (259 mg, 2,105 mmol) obteve-se o composto titular (75 mg, 50 % de rendimento) como uma espuma amarela após purificação por meio de HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,07 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45(br. s., 1 H), 7,31 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,15 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,69 (m, 2 H), 3,17 - 3,36 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,32 (d, *J*=6,9, 6H). MS (ESI) base livre: 562,1 [M+H]⁺.

Exemplo 36: *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(metilsulfonil)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



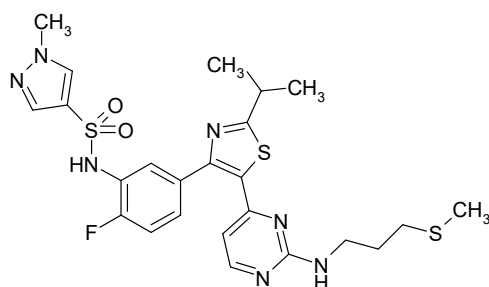
Etapas A: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



[0424] {5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}amina (160 mg, 0,459 mmol) foi dissolvido em DMF (3 ml) e adicionou-se piridina (0,074ml; 0,917 mmol). A reação foi agitada 5 min e adicionou-se cloreto de 1-metilimidazol-4-sulfonila (83 mg, 0,459 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 45 °C durante dois dias. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se

sílica-gel, e isto foi concentrado. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 100 % de EtOAc para obter o composto titular como um sólido branco (150 mg, 66 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10,12 (br. s., 1 H), 8,49 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,83 (m, 2 H), 7,51 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 1 H), 7,25 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,00 - 3,23 (m, 1 H), 1,35 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H).

Etapa B: *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(metiltio) propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



[0425] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (75 mg, 0,152 mmol) e [3-(metiltio)propil]amina (86 mg, 0,817 mmol) o composto titular da Etapa B foi obtido como um óleo dourado (76 mg, 89 % de rendimento). MS (ESI): 561,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(metilsulfonil)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

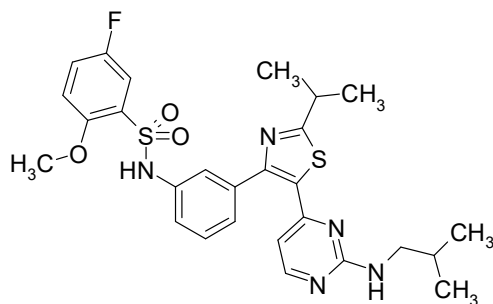
[0426] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 12, Etapa B usando oxona (208 mg, 0,34 mmol) e *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(metiltio)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida [76 mg, 0,135mmols (obtido de uma compilação de bateladas múltiplas preparadas de uma maneira análoga à Etapa B)] o composto titular foi obtido como um sólido branco (40 mg; 50 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 8,06 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,66

6H). MS (ES⁺): 480 [M+H]⁺.

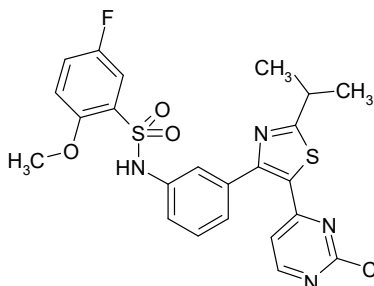
Etapa B: sal de *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-4-morfolinasulfonamida do ácido trifluoroacético

[0428] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-4-morfolinasulfonamida (92 mg, 0,192 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (189 mg, 1,533 mmol) obteve-se o composto titular (79 mg, 61 % de rendimento) como um sólido amarelo claro após purificação por meio de HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,09 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 7,46 (br. s., 1 H), 7,35 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,25 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 3,63 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H), 3,41 - 3,53 (m, 4 H), 3,21 - 3,40 (m, 3 H), 2,99 - 3,05 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 1,33 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ESI) base livre: 566,2 [M+H]⁺.

Exemplo 38: 5-Fluoro-*N*-[3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-(metilóxi) benzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-5-fluoro-2-(metilóxi)benzenossulfonamida



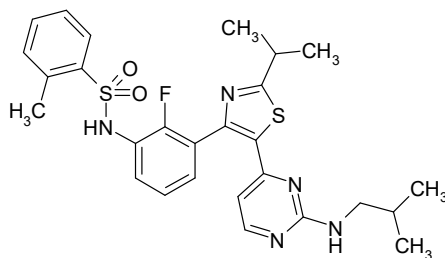
[0429] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (309 mg, 0,934 mmol) e cloreto de 5-fluoro-2-(metilóxi)benzenossulfonila (210 mg, 0,934 mmol) o composto titular da Etapa A foi obtido como um sólido branco. (381 mg, 79 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,54 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 1 H), 7,09 - 7,23 (m, 4 H), 6,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,29 - 3,38 (m, 1 H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H).

Etapa B: 5-Fluoro-*N*-[3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-(metilóxi)benzenossulfonamida

[0430] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-5-fluoro-2-(metilóxi)benzenossulfonamida (89 mg, 0,171 mmol) e isobutilamina (0,172 ml, 1,715 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (58 mg, 61 % de rendimento).

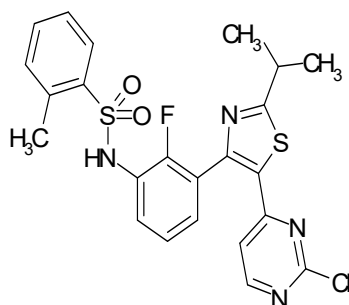
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,27 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,52 (m, 2 H), 7,29 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,26 (m, 4 H), 7,06 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 5,92 (dd, $J=6,6, 0,9$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 2,99 (d, $J=0,9$ Hz, 2 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 1,31 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 0,82 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H). MS (ESI): 556,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 39: *N*-[2-Fluoro-3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-metilbenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-

fluorofenil}-2-metilbenzenossulfonamida

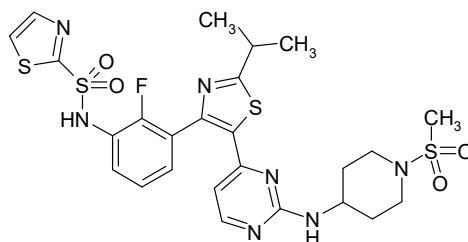


[0431] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-isopropiltiazol-4-il)-2-fluoroanilina (350 mg, 1,003 mmol) e cloreto de 2-metilbenzenossulfonila (0,145 ml, 1,00 mmol) o composto titular da Etapa A foi obtido como um sólido amarelo (140 mg, 28 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 8,35 - 8,65 (m, 1 H), 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,50 (m, 6 H), 6,73 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,41 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H).

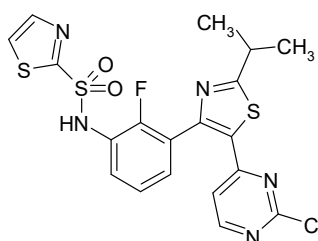
Etapa B: *N*-[2-Fluoro-3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-metilbenzenossulfonamida

[0432] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-metilbenzenossulfonamida (70 mg, 0,139 mmol) e isobutilamina (0,140 ml, 1,39 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (45 mg, 60 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,85 (m, 1 H), 7,41 - 7,59 (m, 1 H), 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 7,15 - 7,28 (m, 2 H), 5,64 - 5,89 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 2,88 - 3,13 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,72 - 1,91 (m, 1 H), 1,34 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 0,86 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H). MS (ESI): 540,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 40: *N*-{2-Fluoro-3-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil]-1,3-tiazol-2-

sulfonamida

Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1,3-tiazol-2-sulfonamida



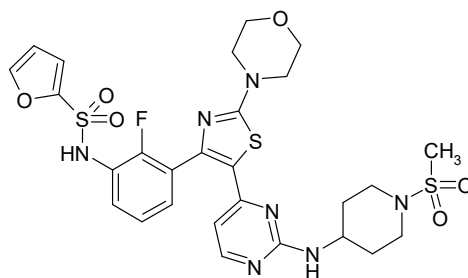
[0433] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-isopropiltiazol-4-il)-2-fluoroanilina (2,5 g, 7,2 mmol) e cloreto de tiazol-2-sulfonila (1,45 g, 7,88 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (1,05 g, 30,0 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,01 (br. s., 2 H), 8,58 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,40 (m, 1 H), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 6,88 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H). MS (ES $^+$): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: *N*-{2-Fluoro-3-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,3-tiazol-2-sulfonamida

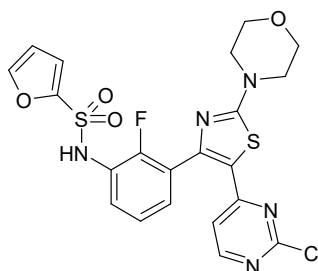
[0434] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1,3-tiazol-2-sulfonamida (70 mg, 0,141 mmol) e 1-(metilsulfonil)-4-piperidinamina (126 mg, 0,706 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (43 mg, 48 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,96 (d, $J=1,6$

Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=4,3$ Hz, 1 H), 7,71 - 8,02 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,25 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,23 (m, 2 H), 5,90 - 6,23 (m, 1 H), 3,64 - 3,94 (m, 1 H), 3,37 - 3,64 (m, 3 H), 3,24 (br. s., 0 H), 2,65 - 2,93 (m, 5 H), 1,79 - 2,00 (m, 2 H), 1,39 - 1,59 (m, 2 H), 1,24 - 1,40 (m, 6 H). MS (ESI): 638,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 41: *N*-{2-Fluoro-3-[5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida



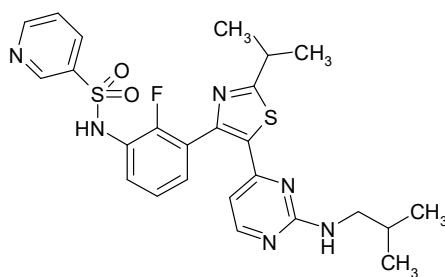
[0435] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (3,0 g, 7,6 mmol) e cloreto de furan-2-sulfonila (1,4 g, 8,4 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (2,5 g, 63 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,42-7,75 (br, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H). MS (ES $^+$): 522 $[M+H]^+$.

Etapa B: *N*-{2-Fluoro-3-[5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil] amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida

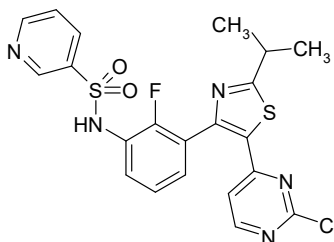
[0436] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida (91,2 mg, 0,175 mmol) e 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinamina (249 mg, 1,398 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (55 mg, 48 % de rendimento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,57 (s, 1 H), 7,82 - 8,02 (m, 2 H), 7,34 (td, $J=7,3,1,8$ Hz, 1 H), 7,17- 7,29 (m, 2 H), 6,95 - 7,15 (m, 2 H), 6,54 (dd, $J=3,2, 1,7$ Hz, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 3,67 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,36- 3,55 (m, 6 H), 2,64 - 2,95 (m, 5 H), 1,86 (d, $J=10,3$ Hz, 2 H), 1,48 (d, $J=10,4$ Hz 2 H). MS (ESI): 664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 42: *N*-[2-Fluoro-3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-3-piridinasulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida



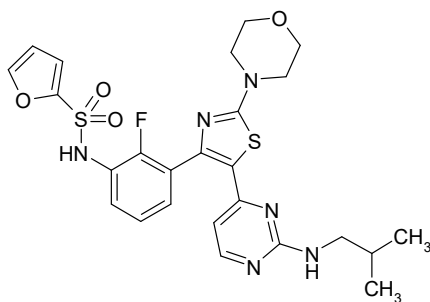
[0437] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-isopropiltiazol-4-il)-2-fluoroanilina (3 g, 8,6 mmol) e cloreto de piridina-3-sulfonila (1,68 g, 9,5 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (2,1 g, 75,3 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,97-9,01 (br, 1H), 8,76-8,79 (m, 1H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 6,69 (d, $J=5,3$ Hz, 1H),

3,29-3,38 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). MS (ES⁺): 490 [M+H]⁺.

Etapla B: *N*-[2-Fluoro-3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-3-piridinasulfonamida

[0438] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida (150 mg, 0,306 mmol) e isobutilamina (0,307 ml, 3,06 mmol). O composto titular foi obtido como um sólido branco (105 mg, 65 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 (s, 1 H), 8,83 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 8,73 (dd, $J=4,8, 1,0$ Hz, 1 H), 8,03 - 8,13 (m, 1 H), 7,99 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J=8,1, 4,9$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,09 - 7,33 (m, 3 H), 5,67 - 5,93 (m, 1 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,84 - 3,09 (m, 2 H), 1,69 - 1,87 (m, 1 H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 0,81 (d, $J=5,3$ Hz, 6 H). MS (ESI): 527,2 [M+H]⁺.

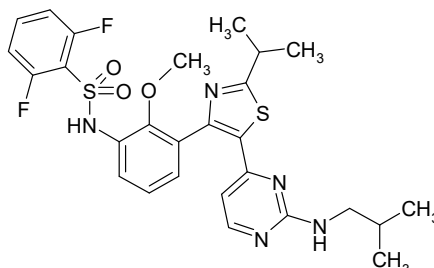
Exemplo 43: *N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida



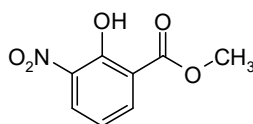
[0439] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida (150 mg, 0,287 mmol) e isobutilamina (0,288 ml, 2,87 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (88 mg, 55 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,56 (s, 1 H), 7,77 - 7,91 (m, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,16 - 7,32 (m, 2 H), 7,10 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J=3,3, 1,7$ Hz, 1 H), 3,66 (t, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,41 (t, $J=4,5$ Hz, 4 H), 2,97 (br. s., 2 H), 1,78 (dt, $J=13,4,$

6,7 Hz, 1 H), 0,73 - 0,87 (m, 7 H). MS (ESI): 559,0 [M+H]⁺.

Exemplo 44: 2,6-Difluoro-N-[3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-(metilóxi)fenil] benzenossulfonamida

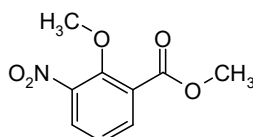


Etapa A: 2-hidróxi-3-nitrobenzoato de metila



[0440] A uma solução de ácido 2-hidróxi-3-nitrobenzóico (25 g, 136 mmol) em DMF (125 ml) adicionou-se K₂CO₃ (37,8 g, 273 mmol). Em seguida, adicionou-se à mistura sulfato de dimetila (48,2 g, 382 mmol) por gotejamento à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Então a reação foi extinta por meio da adição do NH₄Cl aquoso saturado (800 ml) a 0°C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (500 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da Etapa A (26,8 g, 99,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,10-8,18 (m, 2H), 7,97-8,03 (br, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

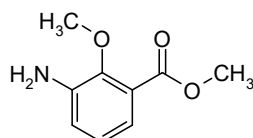
Etapa B: 2-metóxi-3-nitrobenzoato de metila



[0441] A uma solução de 2-hidróxi-3-nitrobenzoato de metila (26,8 g, 136 mmol) em DMF (200 ml) adicionou-se K₂CO₃ (61 g, 440 mmol). Em seguida adicionou-se à mistura iodometano (62 g, 436 mmol) por

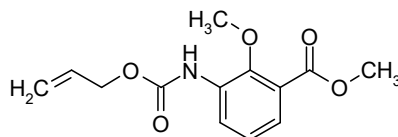
gotejamento à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 45 °C durante 5 h. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se água. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (500 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da Etapa B (28,4 g, 98,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,10 (dd, *J*=1,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J*=1,3 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Etapa C: 3-amino-2-metoxibenzoato de metila



[0442] A uma solução de 2-metóxi-3-nitrobenzoato de metila (28,4 g, 134 mmol) em MeOH (150 ml) adicionou-se Ni Raney (3 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ (50 psi [345 kPa]/25 °C) durante 3,5 h. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida à secura dando o produto bruto, que foi purificado por meio de recristalização em EtOAc dando o composto titular da Etapa C, 3-amino-2-metoxibenzoato de metila (23,5 g, 96,4 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,80-6,93 (m, 3H), 5,10-5,25 (br, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

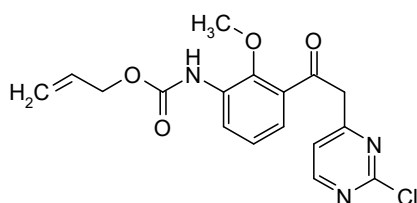
Etapa D: 2-(metilóxi)-3-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino} benzoato de metila



[0443] A uma solução de 3-amino-2-metoxibenzoato de metila (94 g, 580 mmol) (de bateladas compostas preparadas como descrito acima) em THF (1800 ml), adicionou-se NaHCO₃ saturado (60,9 g, 725 mmol). Em seguida, adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila

(83,7 g, 696 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi extraída com EtOAc (700 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da Etapa D (123 g, 80 % de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25-8,35 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,36-7,42 (br, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 5,91-6,07 (m, 1H), 5,75-5,90 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

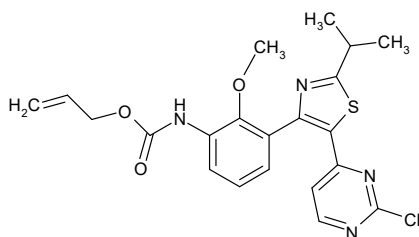
Etapa E: [3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-(metilóxi)fenil] carbamato de 2-propen-1-ila



[0444] A uma solução de 2-(metilóxi)-3-[[2-(2-propen-1-ilóxi)carbonil] amino]benzoato de metila (123 g, 464 mmol,) em THF seco (800 ml) a -10 °C, adicionou-se LiHMDS (1M em THF, 1440 mmol, 1440 ml) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0 °C. Uma solução de 2-cloro-4-metilpirimidina (72 g, 560 mmol) em THF (150 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0 °C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição de NH₄Cl aquoso saturado (800 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (1 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash em sílica-gel, eluindo-se com DCM. Esta solução foi evaporada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil

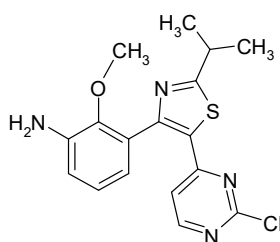
éter, dando o composto titular da Etapa E (109,9 g, 67,8 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,64-13,68 (br, 1H), 8,38 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,92-6,15 (m, 1H), 5,23-5,40 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Etapa F: [3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila



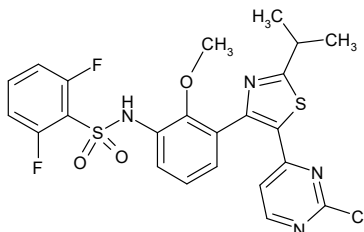
[0445] A uma solução de [3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila (15,4 g, 42 mmol) em DCM (150 ml), adicionou-se NBS (7,6 g, 42 mmol) e a solução foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi então concentrada *in vacuo* e o óleo resultante foi diluído com DMSO (150 ml) e 2-metilpropanotioamida (6,6 g 63,8 mmol) foi adicionada de uma só vez. A reação completou-se após agitação durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo 2:1) dando o composto titular da Etapa F (12,1 g, 63,8 % de rendimento) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa G: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)anilina



[0446] À solução de [3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila (12,1 g, 22,5 mmol) em DCM (200 ml), adicionou-se ácido acético (3,8 ml, 66,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,45 g, 0,56 mmol). Em seguida, adicionou-se à mistura hidreto de tri-n-butil estanho (8,5 ml, 33 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO₃ saturado (200 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (200 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (500 ml) dando o composto titular da Etapa G (10 g, 60,8 % de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa H: *N*-[3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida



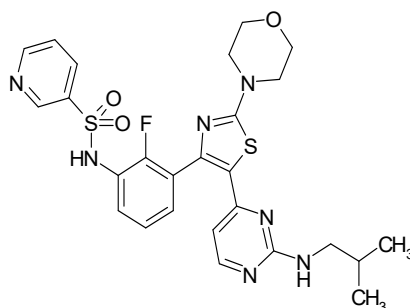
[0447] A uma solução de 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)anilina (10 g, 28 mmol), em DCM (100 ml) adicionou-se piridina (6,6 g, 83,7 mmol) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2, 6-difluorobenzeno-1-sulfonila (5,9 g, 27,9 mmol) em DCM (100 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, a reação foi lavada com água (200 ml), e extraída com DCM (2 x 200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre NaSO₄ aquoso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:DCM 1:1) dando o composto titular da Etapa H (8,7 g, 58,2 % de rendimento). RMN ¹H (400

MHz, CDCl_3) δ ppm 8,21 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,63-7,67 (br, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,58 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 4H), 1,44 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). m/z (ES⁺): 537 $[M+H]^+$.

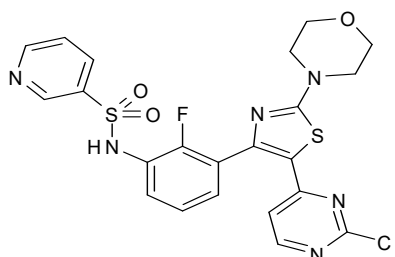
Etapla I: 2,6-Difluoro-*N*-[3-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-(metilóxi)fenil] benzenossulfonamida

[0448] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-[3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,279 mmol) e isobutilamina (0,140 ml, 1,397 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma branca-suja (86,3mg, 27 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 7,94 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,73 (m, 1 H), 7,37 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 3 H), 6,99 - 7,17 (m, 2 H), 5,74 (dd, $J=2,2, 1,1$ Hz, 1 H), 3,24 - 3,28 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,01 (br. s., 2 H), 1,81 (dt, $J=13,3, 6,6$ Hz, 1 H), 1,31 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 0,85 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H). MS (ESI): 574,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 45: *N*-{2-Fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida



Etapla A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida

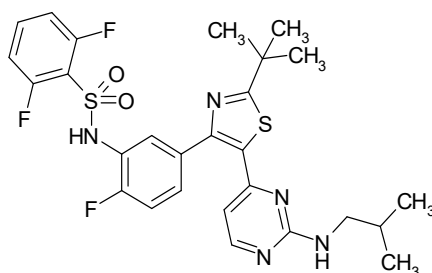


[0449] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14, usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (3 g, 7,7 mmol) e cloreto de piridina-3-sulfonila (1,49 g, 8,4 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (2,9 g, 71,5 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,55-10,60 (br, 1H), 8,82-8,86 (m, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 6,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,47-3,57 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H). MS (ES $^+$): 533 [M+H] $^+$.

Etapa B: *N*-{2-Fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-piridinasulfonamida

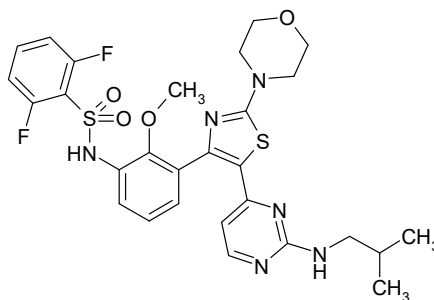
[0450] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B, usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida (155 mg, 0,291 mmol) e isobutilamina (0,292 ml, 2,91 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (83 mg, 50 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,53 (s, 1 H), 8,83 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,73 (dd, 1 H), 8,03 - 8,13 (m, 1 H), 7,83 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J=8,1, 4,9$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 1 H), 7,17 - 7,34 (m, 2 H), 7,09 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 5,39 - 5,65 (m, 1 H), 3,66 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,36 - 3,49 (m, 4 H), 2,82 - 3,14 (m, 2 H), 1,77 (dt, $J=13,3, 6,7$ Hz, 1 H), 0,82 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H). MS (ESI): 570,1 [M+H] $^+$.

Exemplo 46: *N*-[5-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

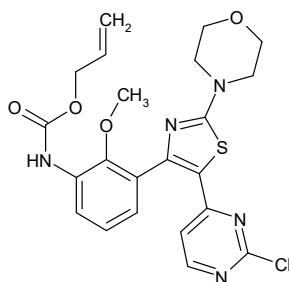


[0451] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,371 mmol) e isobutilamina (0,372 ml, 3,71 mmol) o composto titular foi obtido como uma espuma branca-suja (90 mg, 42 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,78 (m, 1 H), 7,26 - 7,42 (m, 3 H), 7,14 - 7,27 (m, 3 H), 6,04 - 6,22 (m, 1 H), 2,89 - 3,07 (m, 2 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H), 0,82 (d, *J*=6,4 Hz, 6 H). MS (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

Exemplo 47: 2,6-Difluoro-*N*-{2-(metilóxi)-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



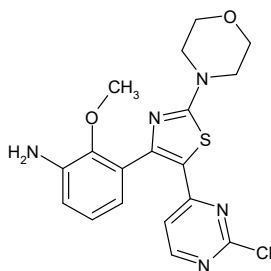
Etapa A: [3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila



[0452] A uma solução de [3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila (30 g, 82,9 mmol) em DCM (300 ml), adicionou-se NBS (14,8 g, 82,9 mmol) e a solução foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi então concentrada em um rotovap e o óleo resultante foi diluído com DMSO (240 ml) e adicionou-se 4-

morfolinacarbotioamida (14,8 g 101 mmol) de uma só vez. A reação completou-se após agitação durante 1 h à temperatura ambiente. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM:éter de petróleo 2:1) dando o produto da Etapa A (40 g, 98,8 % de rendimento) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

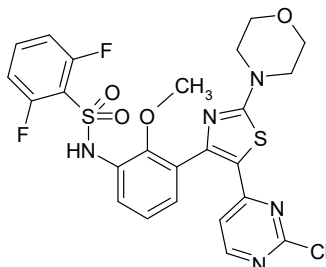
Etapa B: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)anilina



[0453] A uma solução de [3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]carbamato de 2-propen-1-ila (40 g, 99 mmol) em DCM (500 ml), adicionou-se ácido acético (11,3 ml, 197 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,3 g, 1,64 mmol). Em seguida, adicionou-se à mistura hidreto de tri-n-butil estanho (37,3 ml, 145 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO_3 saturado (200 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (400 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi lavado com éter de petróleo (500 ml) dando o composto titular da Etapa B (26,1 g, 79,1 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=7,5$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=1,5$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, $J=1,5$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 6,61 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,86-3,95

(br, 2H), 3,78-3,82 (m, 4H), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

Etapa C: *N*-[3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

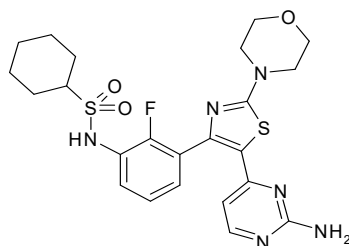


[0454] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-metoxianilina (26,1 g, 64,7 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzeno-1-sulfonila (13,8 g, 64,7 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa C (10,2 g, 27,2 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 4H), 6,40 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 3,67-3,78 (m, 4H), 3,50-3,61 (m, 4H), 3,18 (s, 3H). MS (ES⁺): 580 [M+H]⁺.

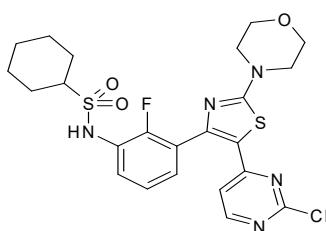
Etapa D: 2,6-Difluoro-*N*-{2-(metilóxi)-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

[0455] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-[3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(metilóxi)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,259 mmol) e isobutilamina (0,259 ml, 2,59 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (17,8 mg, 11 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,31 (s, 1 H), 7,78 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,33 (dd, *J*=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J*=9,1 Hz, 2 H), 6,97 - 7,15 (m, 3 H), 5,53 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,66 (t, *J*=4,7 Hz, 4 H), 3,40 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 2,99 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 1,64 - 1,85 (m, 1 H), 0,83 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H). MS (ESI): 617,2 [M+H]⁺.

Exemplo 48: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-

il]-2-fluorofenil}cicloexanosulfonamida

Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}cicloexanosulfonamida



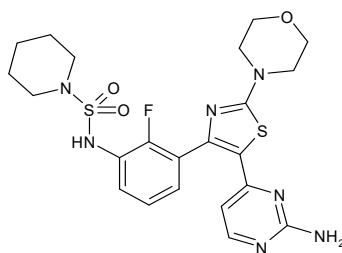
[0456] 3-(5-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (200 mg, 0,510 mmol) foi suspensa em piridina (2 ml) e, após 5 min, adicionou-se cloreto de cicloexanosulfonila (0,148 ml 1,021 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro. Adicionou-se mais cloreto de cicloexanosulfonila (0,100 ml 0,69 mmol) e isto foi agitado de um dia para o outro. Adicionou-se sílica-gel à mistura de reação e isto foi concentrado. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com DCM e 9:1 (EtOAc:MeOH). O produto foi cromatografado novamente com uma proporção de 9:1 de hexano:EtOAc aumentando para gradiente 1:1. As frações limpas foram concentradas dando o composto titular da Etapa A (102 mg, 37 % de rendimento). Realizou-se uma segunda reação (46 mg, 17 % de rendimento) na mesma escala e combinou-se isto dando o composto titular da Etapa A (148 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,70 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H) 7,55 (td, *J*=7,6, 2,0 Hz, 2 H) 7,14 - 7,38 (m, 3 H) 6,65 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H) 3,68 (t, *J*=4,7 Hz, 4 H) 3,52 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H) 2,79 - 3,04 (m, 1 H) 2,01 (d, *J*=11,4 Hz, 2 H) 1,69 (d, *J*=13,0 Hz, 3 H) 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 1,26 - 1,42 (m, 3 H) 0,84 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-

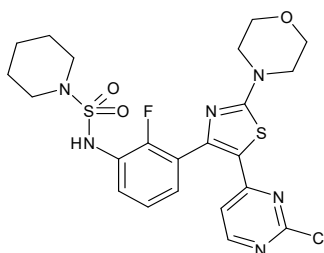
fluorofenil}cicloexanosulfonamida

[0457] *N*-[3-(5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-{etil[2-(metilóxi)etil] amino}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]cicloexanosulfonamida (148 mg, 0,275 mmol) foi suspenso em NH₄OH (4 ml) e aquecido em reator de microondas a 120 °C durante 48 min. A reação foi diluída com água e neutralizada com HCl aquoso a 5 % e formado em sólido. Um sólido foi diluído com DCM e água. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, adicionou-se sílica-gel e concentrou-se. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 1:1 [DCM:(9:1 EtOAC:MeOH)]. As frações limpas foram combinadas e concentradas. O produto foi triturado em dietil éter e filtrado para se obter o composto titular como um pó amarelo (58 mg, 41 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 7,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,43 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 - 7,41 (m, 2 H), 6,35 - 6,74 (m, 2 H), 5,80 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,68 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 3,43 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 2,81 - 3,02 (m, 1 H), 1,69 (d, *J*=12,5 Hz, 2 H), 1,51 (br. s., 1 H), 1,33 (qd, *J*=12,1, 2,2 Hz, 2 H), 0,89 - 1,22 (m, 5 H). MS (ESI): 518,9 [M+H]⁺.

Exemplo 49: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-piperidinasulfonamida



Etapla A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-piperidinasulfonamida

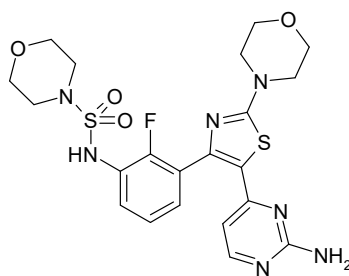


[0458] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (200 mg, 0,510 mmol) e cloreto de 1-piperidinasulfonila (0,201 ml, 1,531 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A como uma espuma amarela (193 mg, 41 % e 29 % de rendimento, repetido duas vezes). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 8,15 - 8,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,67 (m, 1 H), 7,22 - 7,42 (m, 2 H), 6,61 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,52 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,03 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H), 1,24 - 1,66 (m, 6 H).

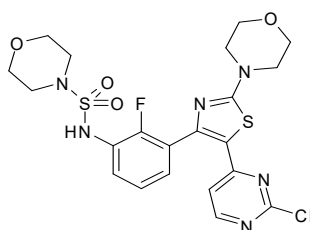
Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-piperidinasulfonamida

[0459] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-piperidinasulfonamida (190 mg, 0,352 mmol) e NH_4OH (4 ml) em um reator de microondas durante 75 min a 120 °C, o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (75 mg, 41 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 7,51 (td, $J=7,4, 2,2$ Hz, 1 H) 7,05 - 7,38 (m, 2 H) 6,54 (s, 2 H) 5,79 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 3,68 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H) 3,43 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,01 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H) 1,33 - 1,52 (m, 6 H). MS (ESI): 520,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 50: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-4-morfolinasulfonamida



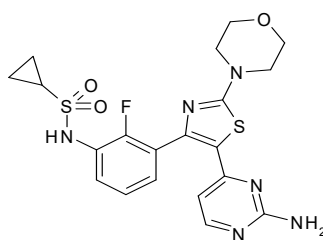
Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-4-morfolinasulfonamida



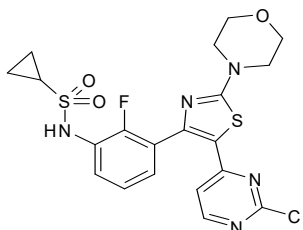
[0460] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (150 mg, 0,383 mmol) e cloreto de 4-morfolinasulfonila (142 mg, 0,766 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A como uma espuma amarela (96 mg, 46 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,78 - 10,01 (m, 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,58 (td, $J=7,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,41 (m, 2 H), 6,57 - 6,68 (m, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,42 - 3,63 (m, 8 H), 2,91 - 3,11 (m, 4 H). Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-4-morfolinasulfonamida

[0461] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-4-morfolinasulfonamida (96 mg, 0,177 mmol) em NH_4OH (4 ml), aquecendo-se isto em um reator de microondas durante 40 min a 120 °C obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (20 mg, 22 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,54 (td, $J=6,8, 3,5$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H), 6,54 (s, 2 H), 5,80 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,68 (t, $J=4,4$ Hz, 4 H), 3,48 - 3,55 (m, 4 H), 3,43 (t, $J=4,4$ Hz, 4 H), 2,96 - 3,03 (m, 4 H). MS (ESI): 521,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 51: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida



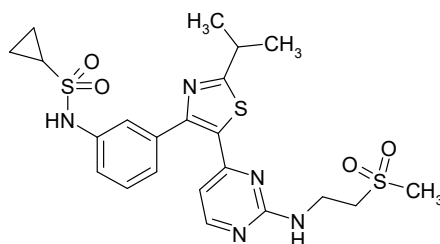
[0462] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (150 mg, 0,383 mmol) e cloreto de ciclopropanosulfonila (0,039 ml, 0,383 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A como um sólido amarelo (125 mg, 66 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 8,27 - 8,39 (m, 1 H), 7,54 (td, *J*=7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,22- 7,42 (m, 2 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 3,68 (t, *J*=4,7 Hz, 4 H), 3,52 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 0,75 - 0,93 (m, 3 H).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida

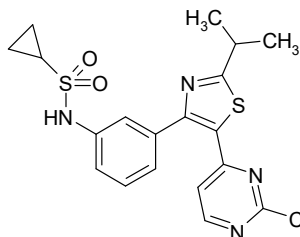
[0463] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida (125 mg, 0,252 mmol) e amônia 7M em MeOH (7 ml, 0,49 mmol) foi aquecida em um tubo fechado hermeticamente a 80 °C durante 2 dias. A reação foi diluída com DCM e adicionou-se sílica-gel e concentrou-se. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com 100 % de DCM a 1:1 [DCM:(9:1 EtOAc:MeOH)]. As frações limpas foram concentradas dando o produto bruto como um sólido amarelo (62 mg). O produto bruto foi repurificado por meio de HPLC de fase invertida (um gradiente de acetonitrilo:água com 0,1 % de TFA em ambos). As frações limpas combinadas foram concentradas, depois repartidas entre DCM e NaHCO₃ saturado. A camada de DCM foi separada e secada sobre Na₂SO₄. O composto titular foi obtido como um sólido amarelo (26 mg,

21 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,49 (td, $J=7,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,11 - 7,38 (m, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 5,84 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,43 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 2,53 - 2,68 (m, 1 H), 0,74 - 0,92 (m, 4 H). MS (ESI): 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 52: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil) etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida



Etapas A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida



[0464] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (1,0 g, 3,03 mmol) e cloreto de ciclopropanosulfonila (465 mg, 3,32 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (1,24 g, 94,4 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,91-6,93 (br, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 1,44 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,12-1,18 (m, 2H), 0,93-1,01 (m, 2H). MS (ES $^+$): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

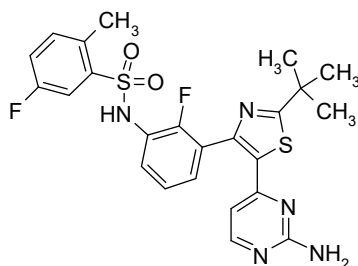
Etapas B: *N*-{3-[2-(1-Metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil] amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida

[0465] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

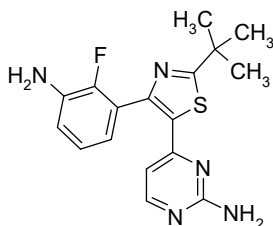
descrito no Exemplo 1 usando 2-aminoetil-metil-sulfona (396 mg, 3,22 mmol) e *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} ciclopropanosulfonamida (140 mg, 0,322 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (41 mg, 23 % de rendimento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,17 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 7,48 (br. s., 1 H), 7,37 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 0,92 (d, $J=6,2$ Hz, 4 H). MS (ESI): 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 53: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida



Etapa A: 4-[4-(3-Amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina



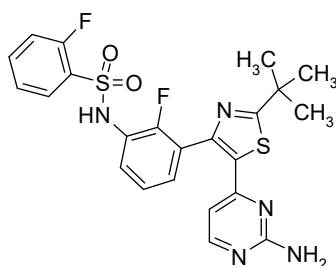
[0466] Em um vaso de reação para microondas 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (590 mg, 1,626 mmol) foi combinada com NH_4OH a 28-30 % (15 ml, 385 mmol) e 1,4-dioxano (4 ml). A mistura foi aquecida no microondas durante 40 min a 130 °C. O produto bruto foi então diluído com água (100 ml) seguido de extração com EtOAc (100 ml). As camadas de EtOAc foram lavadas com salmoura, depois secadas sobre Na_2SO_4 . Os orgânicos foram então filtrados e concentrados à secura. O material bruto foi

dissolvido em DCM (2 ml), injetado no topo de uma coluna de sílica-gel, depois purificado usando-se EtOAc e hexanos. Frações desejadas foram concentradas à secura dando o composto titular da Etapa A como um pó bege (490 mg, 1,355 mmol, 83 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,06 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 6,97 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 2H), 6,58 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 5,26 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida

[0467] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (0,082 g, 0,239 mmol) e cloreto de 2-metil 5-fluorobenzenossulfonila (0,055 g, 0,263 mmol) obteve-se o composto titular (57 mg, 0,11mmol, 46 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,48 (s, 1 H), 7,91 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,8, 2,6$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 3 H) 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 6,71 (s, 2H), 5,73 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H). MS (ES $^+$): 516 [M+H] $^+$.

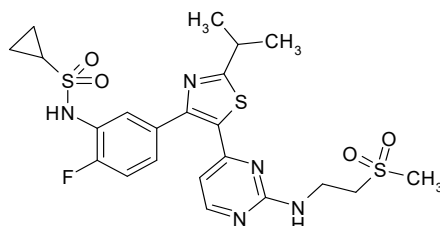
Exemplo 54: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-fluorobenzenossulfonamida



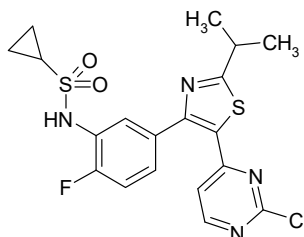
[0468] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (0,082 g, 0,239 mmol) e cloreto de 2-fluorobenzenossulfonila (0,051 g, 0,263 mmol) obteve-se o composto titular, *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-

tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-fluorobenzenossulfonamida (66 mg, 0,125 mmol, 52,4 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,57 (s, 1 H), 7,98 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 5,79 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 9 H). MS (ES $^+$): 502 [M+H] $^+$.

Exemplo 55: *N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} ciclopropanosulfonamida



Etapas A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida



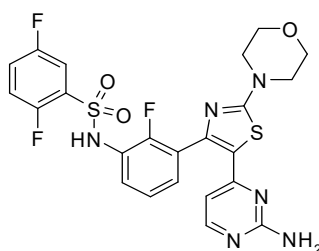
[0469] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando {5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}amina (283 mg, 0,811 mmol) e cloreto de ciclopropanosulfonila (114 mg, 0,811 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (247 mg, 67 % de rendimento). MS (ESI): 453,3 [M+H] $^+$.

Etapas B: *N*-{2-Fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} ciclopropanosulfonamida

[0470] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida (80 mg, 0,177 mmol) e 2-aminoetil-metil-sulfona (174 mg, 1,413 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (49 mg, 51 % de

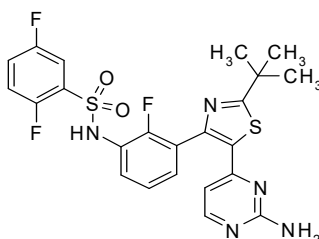
rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,70 (s, 1 H), 8,13 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=7,6$, 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,41 (m, 2 H), 6,33 (d, $J=4,5$ Hz, 1 H), 3,62 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 3,32 (br. s., 2H), 3,22 - 3,27 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,52 - 2,68 (m, 1 H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 0,71 - 0,96 (m, 4 H). MS (ESI): 540,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 56: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



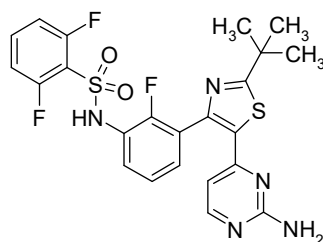
[0471] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,352 mmol) e amônia em MeOH 7M (7 ml, 49,0 mmol) foi aquecida em um tubo fechado hermeticamente a 80 °C durante 48 h. A mistura de reação foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada, 0-50 % de uma proporção de 1:9 de acetona: CHCl_3 em EtOAc. O sólido resultante foi triturado em MeOH dando o composto titular (54 mg, 27 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,70 (br. s., 1 H), 7,78 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,59 (m, 3 H), 7,37 (td, $J=7,4$, 2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 2 H), 6,52 (s, 2 H), 5,58 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,66 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,40 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H). MS (ESI): 549,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 57: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0472] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,371 mmol) e amônia em MeOH 7M (6 ml, 42,0 mmol) e aquecimento a 80 °C de um dia para o outro, obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (158 mg, 78 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,56 (m, 3 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 5,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 1,35 (s, 9 H). MS (ESI): 520,2 [M+H]⁺.

Exemplo 58a: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

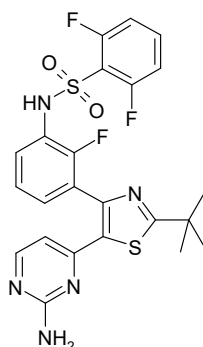


[0473] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (196 mg, 0,364 mmol) e amônia em metanol 7M (8 ml, 56,0 mmol) e aquecendo a 90 °C durante 24 h, obteve-se o composto titular, *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (94 mg, 47 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,83 (s, 1 H), 7,93 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,70 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,31 (t, *J*=6,3 Hz, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 3 H), 6,70 (s, 2 H), 5,79 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H), 1,35 (s, 9 H). MS (ESI): 519,9 [M+H]⁺.

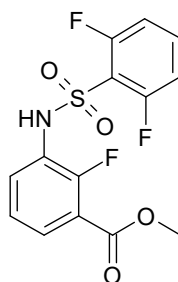
Exemplo 58b: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0474] 19,6 mg de *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (pode ser preparada de acordo com exemplo 58a) foram combinados com 500 µl de acetato de etila em um frasco de 2 ml à temperatura ambiente. A calda foi submetida a ciclos de temperatura entre 0-40°C durante 48 h. A calda resultante foi deixada resfriar à temperatura ambiente e os sólidos foram recolhidos por meio de filtração com vácuo. Os sólidos foram analisados por meio de análises Raman, PXRD, DSC/TGA, que indicaram uma forma cristalina diferente da forma cristalina resultante do Exemplo 58a, acima.

Exemplo 58c: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



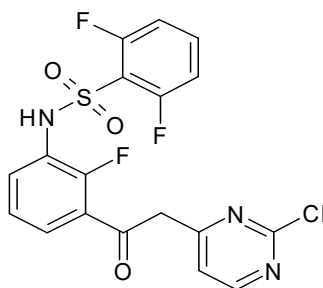
Etapa A: 3-[[2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoato de metila



[0475] 3-Amino-2-fluorobenzoato de metila (50 g, 1 eq) foi carregado em um reator seguido de diclorometano (250 ml, 5 vol). Os conteúdos foram agitados e resfriados a ~15°C e adicionou-se piridina (26,2 ml, 1,1 eq). Após adição da piridina, o conteúdo do reator foi ajustado em ~15°C e a adição de cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (39,7 ml, 1,0 eq) foi iniciada via funil de

adição. A temperatura durante a adição foi mantida <25°C. Após o completamento da adição, o conteúdo do reator foi aquecido a 20-25°C e mantido assim de um dia para o outro. Adicionou-se acetato de etila (150 ml) e o diclorometano foi removido por destilação. Uma vez completa a destilação, a mistura de reação foi então diluída mais uma vez com acetato de etila (5 vol) e concentrada. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (10 vol) e água (4 vol) e o conteúdo foi aquecido a 50-55°C com agitação até que todos os sólidos se dissolvessem. As camadas foram sedimentadas e separadas. A camada orgânica foi diluída com água (4 vol) e o conteúdo aquecido a 50-55° durante 20-30 min. As camadas foram deixadas sedimentar e então separadas e a camada de acetato de etila foi evaporada sob pressão reduzida a ~3 volumes. Adicionou-se acetato de etila (5 vol.) e novamente evaporado sob pressão reduzida a ~3 volumes. Adicionou-se cicloexano (9 vol) no reator e o conteúdo foi aquecido em refluxo durante 30 min. depois resfriado a 0 °C. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com cicloexano (2 x 100 ml). Os sólidos foram secados ao ar de um dia para o outro para se obter 3-[[2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoato de metila (94,1 g, 91 %).

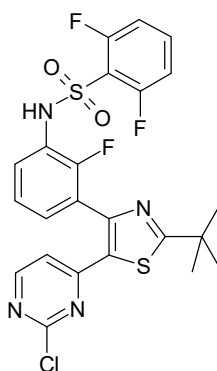
Etapa B: *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0476] 3-[[2,6-Difluorofenil)sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoato de metila (490 g, 1 equiv.), preparado geralmente de acordo com a Etapa A, acima, foi dissolvido em THF (2,45 l, 5 vol) e agitado e resfriado a de 0 a 3 °C. Solução de 1M de bis(trimetilsilil)amida de lítio em solução de

THF (5,25 l, 3,7 equiv.) foi carregada na mistura de reação , seguido de adição de 2-cloro-4-metilpirimidina (238 g, 1,3 equiv.) em THF (2,45 l, 5 vol). A reação foi então agitada durante 1 h. A reação foi extinta com 4,5M de HCl (3,92 l, 8 vol). A camada aquosa (camada do fundo) foi removida e descartada. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida a ~2 l. Adicionou-se IPAC (cloreto de isopropila) (2,45 l) à mistura de reação que foi então concentrada a ~2 l. Adicionou-se IPAC (0,5L) e MTBE (2,45 l) e isto foi agitado de um dia para o outro sob N₂. Os sólidos foram filtrados. Os sólidos e o filtrado-mãe foram adicionados de volta em conjunto e agitados durante várias horas. Os sólidos foram filtrados e lavados com MTBE (~5 vol). Os sólidos foram colocados em estufa a vácuo a 50 °C de um dia para o outro. Os sólidos foram secados em estufa a vácuo a 30 °C durante o fim de semana para se obter *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (479 g, 72 %).

Etapas C: *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0477] Em um vaso de reator carregou-se *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (30 g, 1 eq) seguido de diclorometano (300 ml). A calda de reação foi resfriada a ~10°C e adicionou-se N-bromossuccinimida ("NBS") (12,09 g, 1 eq) em 3 porções aproximadamente iguais, agitando-se durante 10-15 minutos entre cada adição. Após a adição final de NBS, a mistura de reação foi aquecida a ~20°C e agitada durante 45 min . Adicionou-se

então água (5 vol) no vaso de reação e a mistura foi agitada e, então, as camadas foram separadas. Adicionou-se novamente água (5 vol) à camada de diclorometano e a mistura foi agitada e as camadas separadas. As camadas de diclorometano foram concentradas a ~120 ml. Adicionou-se acetato de etila (7 vol) à mistura de reação e isto foi concentrado a ~120 ml. Adicionou-se então dimetilacetamida (270 ml) à mistura de reação e isto foi resfriado a ~10°C. Adicionou-se 2,2-dimetilpropanotioamida (1,3 g, 0,5 eq) em 2 porções iguais ao conteúdo do reator com agitação durante ~5 minutos entre as adições. A reação foi aquecida a 20-25 °C. Após 45 min, o conteúdo do vaso foi aquecido a 75°C e mantido assim durante 1,75 hora. A mistura de reação foi então resfriada a 5°C e adicionou-se lentamente água (270 ml) mantendo-se a temperatura abaixo de 30°C. Adicionou-se então acetato de etila (4 vol) e a mistura foi agitada e as camadas separadas. Adicionou-se novamente acetato de etila (7 vol) à camada aquosa, e o conteúdo foi agitado e separado. Adicionou-se novamente acetato de etila (7 vol) à camada aquosa, e o conteúdo foi agitado e separado. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (4 vol) 4 vezes e agitadas de um dia para o outro a 20-25°C. As camadas orgânicas foram então concentradas sob calor e vácuo a 120 ml. O conteúdo do vaso foi então aquecido a 50°C e adicionou-se lentamente heptanos (120 ml). Após adição de heptanos, o conteúdo do vaso foi aquecido em refluxo, depois resfriado a 0°C e mantido assim durante ~2 h. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com heptanos (2 x 2 vol). O produto sólido foi então secado sob vácuo a 30°C para se obter *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (28,8 g, 80 %).

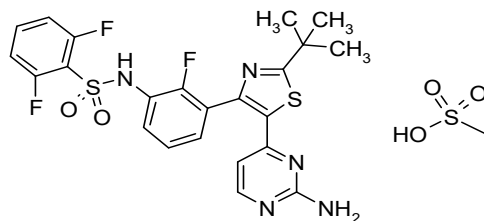
Etapas D: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0478] Em reator de pressão com volume de 1 galão (3,78 litros),

uma mistura de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (120 g) preparada de acordo com Etapa C, acima, e hidróxido de amônio (28-30 %, 2,4 l, 20 vol) foi aquecida no reator de pressão fechado hermeticamente a 98-103 °C e agitado a esta temperatura durante 2 horas. A reação foi resfriada lentamente à temperatura ambiente (20 °C) e agitada de um dia para o outro. Os sólidos foram filtrados e lavados com uma quantidade mínima do licor-mãe e secados sob vácuo. Os sólidos foram adicionados a uma mistura de EtOAc (15 vol)/ água (2 vol) e isto foi aquecido até dissolução completa a 60-70 °C e a camada aquosa foi removida e descartada. A camada de EtOAc foi carregada com água (1 vol) e neutralizada com HCl aq. a ~pH 5,4-5,5, e adicionou-se água (1 vol). A camada aquosa foi removida e descartada a 60-70 °C. A camada orgânica foi lavada com água (1 vol) a 60-70 °C e a camada aquosa foi removida e descartada. A camada orgânica foi filtrada a 60 °C e concentrada a 3 volumes. EtOAc (6 vol) foi carregado na mistura e isto foi aquecido e agitado a 72 °C durante 10 min, depois resfriado a 20°C e agitado de um dia para o outro. EtOAc foi removido via destilação com vácuo para concentrar a mistura de reação a ~3 volumes. A mistura de reação foi mantida a ~65-70°C durante ~30 min. Carregou-se cristais-produto apresentando a mesma forma cristalina que aquelas preparadas no Exemplo 58b (e preparáveis por meio do procedimento do Exemplo 58b), acima, em calda de heptanos. Adicionou-se lentamente heptano (9 vol) a 65-70 °C. A calda foi agitada a 65-70 °C durante de 2 a 3 horas e então resfriada lentamente a 0-5°C. O produto foi filtrado, lavado com EtOAc/heptano (3/1 v/v, 4 vol) e secado a 45°C sob vácuo para se obter *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (102,3 g, 88 %).

Exemplo 58d: metanossulfonato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-

(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



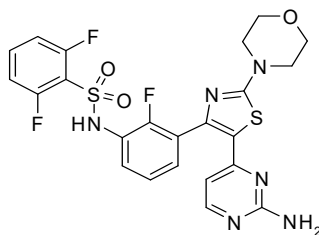
[0479] A uma solução de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (204 mg, 0,393 mmol) em isopropanol (2 ml), adicionou-se ácido metanossulfônico (0,131 ml, 0,393 mmol) e a solução foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 3 horas. Formou-se um precipitado branco e a calda foi filtrada e enxaguada com dietil éter dando o produto titular como um sólido cristalino branco (210 mg, 83 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,85 (s, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 1 H) 7,56 - 7,72 (m, 1 H) 6,91 - 7,50 (m, 7 H) 5,83 - 5,98 (m, 1 H) 2,18 - 2,32 (m, 3 H) 1,36 (s, 9 H). MS (ESI): 520,0 [M+H]⁺.

Exemplo 58e: metanossulfonato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0480] *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (como pode ser preparado de acordo com o exemplo 58a) (2,37g, 4,56 mmol) foi combinado com acetonitrilo pré-filtrado (5,25 vol, 12,4 ml). Adicionou-se uma solução pré-filtrada de ácido méxico (1,1 eq., 5,02 mmol, 0,48 g) em H₂O (0,75 eq., 1,78 ml) a 20°C. A temperatura da mistura resultante foi elevada a 50-60°C enquanto se mantém uma baixa velocidade de agitação. Uma vez que a temperatura da mistura atingiu 50-60°C, adicionou-se uma calda de semente de metanossulfonato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,0 % peso/peso tornada em calda

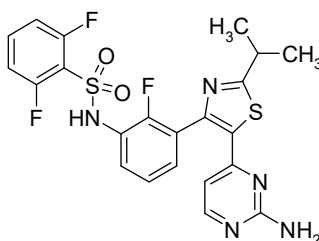
em 0,2 vol de acetonitrilo pré-filtrado), e a mistura foi envelhecida enquanto se agitava a uma velocidade suficiente para evitar que os sólidos sedimentassem, a 50-60°C durante 2 h. A mistura foi então resfriada a 0-5°C a 0,25°C/min e mantida a 0-5°C durante 6 h. A mistura foi filtrada e a torta úmida foi lavada duas vezes com acetonitrilo pré-filtrado. A primeira lavagem consistiu de 14,2 ml (6 vol) de acetonitrilo pré-filtrado e a segunda lavagem consistiu de 9,5 ml (4 vol) de acetonitrilo pré-filtrado. O sólido úmido foi secado a 50°C sob vácuo, dando 2,39 g (85,1 % de rendimento) de produto.

Exemplo 59: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



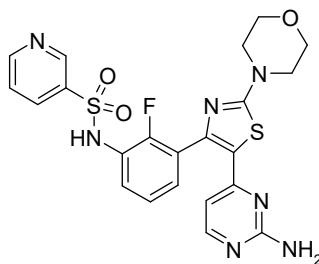
[0481] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,440 mmol) e amônia em MeOH 7M (7 ml, 49,0 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (187 mg, 72 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10,82 (br. s., 1 H), 7,78 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,55 - 7,71 (m, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 1 H), 7,10 - 7,30 (m, 4 H), 6,52 (s, 2 H), 5,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 3,66 (t, *J*=4,3 Hz, 4 H), 3,40 (d, *J*=4,5 Hz, 4 H). MS (ESI): 549,1 [M+H]⁺.

Exemplo 60: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

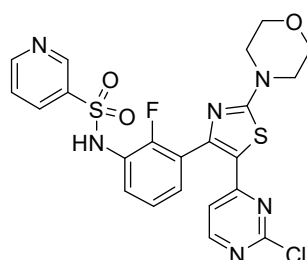


[0482] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,381 mmol) e amônia em MeOH 7M (6 ml, 42,0 mmol) e aquecendo a 45 °C de um dia para o outro, o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (128 mg, 63 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,84 (s, 1 H), 7,93 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,70 (m, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,30 (t, *J*=6,3 Hz, 1 H), 7,13 - 7,27 (m, 3 H), 6,71 (s, 2 H), 5,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 3,17 - 3,27 (m, 1 H), 1,30 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ESI): 506,1 [M+H]⁺.

Exemplo 61: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida



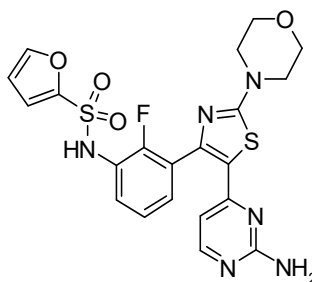
[0483] A uma solução de 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (3 g, 7,7 mmol) em piridina (15 ml) adicionou-se à mistura cloreto de piridina-3-sulfonila (1,49 g, 8,4 mmol) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi lavada com água (100 ml), e extraída com DCM (2 x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida

dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:EtOAc 5:1) dando o composto titular da Etapa A (2,9 g, 71,5 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,55-10,60 (br, 1H), 8,82-8,86 (m, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 6,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1H) 3,47-3,57 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H). MS (ES $^+$): 533 [M+H] $^+$.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida

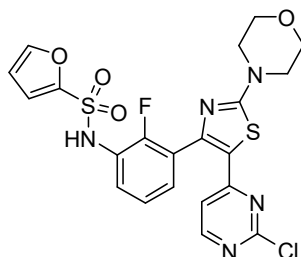
[0484] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida (195 mg, 0,366 mmol) e amônia em i-PrOH 2M (8 ml, 16,0 mmol) foi aquecida em um tubo fechado hermeticamente a 100 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada (10-100 % de uma proporção a 1:9 de MeOH:EtOAc em DCM). O composto titular foi obtido como um sólido amarelo após trituração em dietil éter (88 mg, 45 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,56 (s, 1 H), 8,84 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J=4,7, 1,0$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,15 (m, 1 H), 7,82 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J=7,9, 5,0$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,46 (m, 1 H), 7,24 (d, $J=6,3$ Hz, 2 H), 6,55 (br. s., 2 H), 5,56 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,59 - 3,72 (m, 4 H), 3,34 - 3,49 (m, 4 H). MS (ESI): 514,1 [M+H] $^+$.

Exemplo 62: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-

fluorofenil}-2-furanosulfonamida



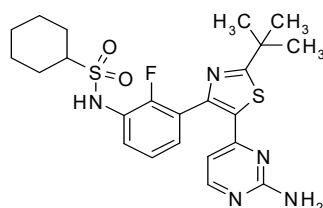
[0485] A uma solução de 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-morfolinotiazol-4-il)-2-fluoroanilina (3 g, 7,6 mmol) em DCM (50 ml) adicionou-se piridina (10 ml). A mistura foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de furan-2-sulfonila (1,4 g, 8,4 mmol) em DCM (5 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a reação foi lavada com água (100 ml), e extraída com DCM (2 x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:EtOAc a 4:1) dando o composto titular da Etapa A (2,5 g, 63 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,42-7,75 (br, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H). MS (ES⁺): 522 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida

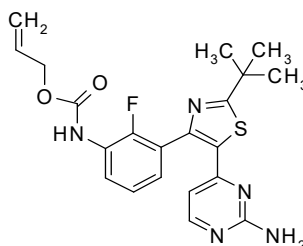
[0486] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida (150 mg, 0,287 mmol) e NH₄OH (5 ml, 128 mmol) foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C durante 40 min. LC-MS parece bom para o produto desejado. A mistura de reação foi neutralizada com HCl 5N e extraída com DCM x 2. A mistura bruta foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada (10-50 % de uma proporção a 1:9 de MeOH:EtOAc em DCM). O composto titular foi obtido como um sólido amarelo após

trituração em MeOH (102 mg, 68 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,57 (s, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 2 H), 7,34 (td, $J=7,4$, 2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H), 7,03 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H), 6,44 - 6,61 (m, 3 H), 5,64 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,67 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,41 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H). MS (ESI): 502,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 63: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}cicloexanosulfonamida

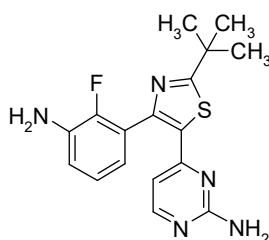


Etapla A: {3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0487] Uma solução de {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (535 mg, 1,197 mmol) e amônia em MeOH 7N (6 ml, 42,0 mmol) foi aquecida a 80 °C durante 24 h. A mistura de reação bruta foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada, (0-15 % de MeOH em DCM). O composto titular foi obtido como uma espuma amarela (233 mg, 41 % de rendimento). MS (ESI): 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla B: 4-[4-(3-Amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina

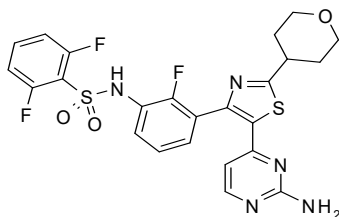


[0488] Uma solução de {3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (220 mg, 0,515 mmol) em TBAF (1 ml, 1,0 mmol) em 1M de THF foi aquecida em um reator de microondas a 130 °C durante 10 min. A mistura de reação bruta foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada (1:9:90 de NH₄OH:MeOH:DCM em DCM a 10-80 %). O composto titular foi obtido como um sólido branco (100 mg, 56 % de rendimento). MS (ESI): 344,1 [M+H]⁺.

Etapas C: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}cicloexanosulfonamida

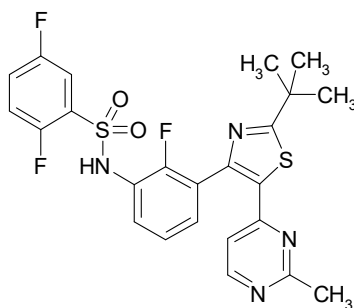
[0489] A uma solução de 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,291 mmol) em DCM (2 ml), adicionou-se piridina (0,4 ml, 4,95 mmol) seguido de cloreto de cicloexilsulfonila (0,042 ml, 0,291 mmol). A solução foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 24 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo concentrado foi deixado descansar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, o resíduo foi evaporado sobre sílica-gel e cromatografado (1:9 de MeOH:EtOAc em DCM). O composto titular foi obtido após trituração em dietil éter (50 mg, 33 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,52 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J*=6,4 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 6,01 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 2,79 - 2,92 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 2 H), 1,68 (d, *J*=12,6 Hz, 2 H), 1,47 - 1,57 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,22 - 1,36 (m, 2 H), 1,07 - 1,24 (m, 3 H). MS (ESI): 490,2 [M+H]⁺.

Exemplo 64: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0490] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (20,7 g, 36,5 mmol) e hidróxido de amônia (500 ml) foi aquecida em um reator de aço a 100 °C. Após 3 h, a reação resfriou e foi verificada por meio de HPLC. A mistura de reação foi concentrada. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ (300 ml) e água (300 ml) então acidificada com HCl 6 N a pH =1. A mistura foi extraída com 1 % de MeOH em CH₂Cl₂ (4x). As camadas de CH₂Cl₂ foram secadas sobre Na₂SO₄ e filtradas e concentradas a 400 ml. Adicionou-se etanol (400 ml) à mistura de reação e isto foi concentrado à secura. Adicionou-se novamente etanol (400 ml) à mistura de reação e isto foi concentrado à secura. Adicionou-se etanol (500 ml) à mistura de reação e isto foi refluxado. Após 4 h, a mistura de reação foi resfriada a 0 °C, filtrada, e lavada com EtOH. O produto foi secado sob vácuo a 60 °C durante 2 dias. O composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (17 g, 85 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,90 (br. s., 1 H), 7,98 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,56 - 7,84 (m, 1 H), 6,93 - 7,54 (m, 5 H), 6,77 (br. s., 2 H), 5,85 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 3,92 (d, *J*=9,9 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J*=11,2 Hz, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 1 H), 1,90 - 2,06 (m, 2 H), 1,57 - 1,81 (m, 2 H). MS (ESI): 548,10 [M+H]⁺.

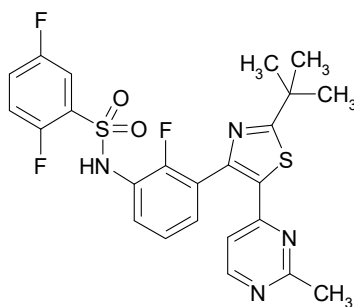
Exemplo 65: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0491] A uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,371 mmol) e

tetraquis(trifenilfosfino)paládio (8,6 mg, 7,4 µmol) em THF (5 ml) adicionou-se uma solução 2 M de cloreto de metil zinco em THF (0,371 ml, 0,742 mmol). A suspensão foi agitada durante 16 h a 60 °C. A mistura de reação foi repartida entre água e EtOAc, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas, e purificadas via cromatografia de coluna, eluindo-se com de 0 a 100 % de EtOAc/DCM. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para gerar 90 mg (0,174 mmol, 46,8 % de rendimento) do composto titular como um pó branco. RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,75 (s, 1 H), 8,47 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 4 H), 7,29 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 520,0 [M+H]⁺.

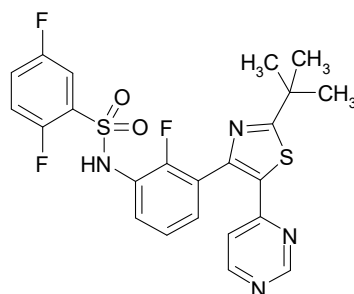
Exemplo 65 (alternativo): *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0492] Em uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (21,54 g, 40 mmol) em 1,4-dioxano (300 ml) borbulhou-se argônio durante 10 min. A mistura de reação foi tratada com dimetil-zinco 2N em tolueno (40 ml, 80 mmol) sob argônio. A mistura de reação foi tratada com produto de adição química de PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,326 g, 0,400 mmol) e aquecida a 80 °C. Após 2 h, a reação foi verificada por meio de HPLC. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se lentamente MeOH até a reação

extinguir-se. Após a extinção, a mistura de reação foi diluída com NaHCO_3 (saturado) (200 ml) e extraída com EtOAc (3x, 200 ml). As camadas de EtOAc foram agitadas com carvão ativado (darco G-60, malha de 100 mesh, pó) durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de leito de SiO_2 (3" x 3") e lavada com EtOAc. A mistura de reação foi concentrada. Adicionou-se IPA (350 ml) à mistura de reação e aquecido ao refluxo. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada e lavada com IPA e água (200 ml). . O produto foi secado sob vácuo a 60 °C durante 2 dias. O composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (17,5 g, 80 % de rendimento). RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,75 (s, 1 H), 8,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 4 H), 7,29 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

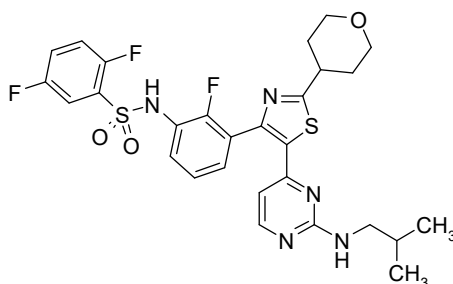
Exemplo 66: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0493] A uma solução de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,186 mmol) e TEA (52 μl , 0,371 mmol) em EtOH (5 ml) e MeOH (1 ml) adicionou-se 10 % (peso/peso) de paládio sobre carbono (50 mg, 0,048 mmol). A suspensão foi transferida para um frasco de hidrogenação, e instalada em um aparelho de hidrogenação Fisher-Porter. O frasco foi carregado com H_2 (50 psi [345 kPa]) e agitado à temperatura ambiente durante 72 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 90 mg (0,178 mmol, 96 %) do composto titular como um pó branco. RMN ^1H

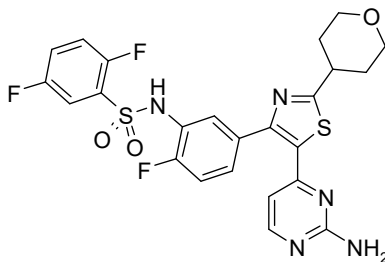
(400MHz, DMSO- d_6): δ 10,75 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,60 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,57 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 4 H), 7,30 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H). MS (ESI): 504,6 [M+H]⁺.

Exemplo 67: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



[0494] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,150 g, 0,265 mmol) e isobutilamina (1,052 ml, 10,58 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (108 mg, 0,166 mmol, 62,9 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,64 (m, 3 H), 7,31 - 7,44 (m, 3 H), 7,27 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,68 - 6,07 (m, 1 H), 3,83 - 3,96 (m, 2 H), 3,38 - 3,55 (m, 2 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 2,87 - 3,18 (m, 2 H), 1,92 - 2,06 (m, 2 H), 1,61 - 1,92 (m, 3 H), 0,74 - 0,99 (m, 6 H). MS (ESI): 604,20 [M+H]⁺.

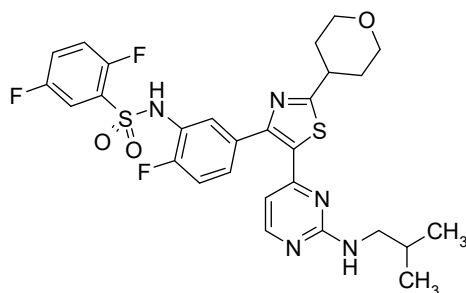
Exemplo 68: *N*-{5-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0495] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,120 g, 0,212 mmol) e amônia (7 N solução em MeOH, 4,54 ml, 31,7 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (71 mg, 0,13 mmol, 60 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,71 (m, 3 H), 7,34 - 7,45 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 6,19 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 3,88 - 4,03 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 2 H), 1,63 - 1,82 (m, 2 H). MS (ESI): 548,11 [M+H]⁺.

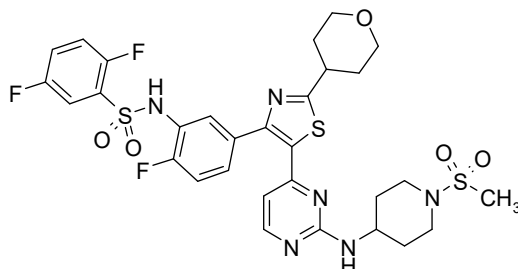
Exemplo 69: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



[0496] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (120 mg, 0,212 mmol) e isobutilamina (1,1 ml, 11 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido laranja claro (94 mg, 0,16 mmol, 74 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,81 (br. s., 1 H), 7,83 - 8,30 (m, 1 H), 7,43 - 7,71 (m, 3 H), 7,30 - 7,43 (m, 3 H), 7,15 - 7,30 (m, 1 H), 5,97 - 6,36 (m, 1 H), 3,73 - 4,07 (m, 2 H), 3,47 (t, *J*=11,0 Hz, 2 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 2,94 - 3,16 (m, 2 H), 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 1,61 - 1,89 (m, 3 H), 0,75 - 0,93 (m, 6 H). MS (ESI): 604,19 [M+H]⁺.

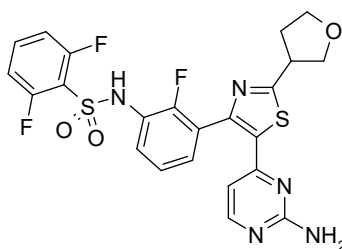
Exemplo 70: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[5-(2-{1-(metilsulfonil)-4-

piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida

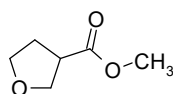


[0497] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (120 mg, 0,212 mmol) e 1-(metilsulfonil)-4-piperidinamina (377 mg, 2,12 mmol) em THF (1 ml) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (89 mg, 0,12 mmol, 59 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,83 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 7,46 - 7,73 (m, 3 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H), 7,22 - 7,34 (m, 1 H), 5,99 - 6,51 (m, 1 H), 3,95 (dd, *J*=11,4, 2,0 Hz, 2 H), 3,41 - 3,58 (m, 4 H), 3,18 - 3,33 (m, 1 H), 2,69 - 2,93 (m, 5 H), 1,81 - 2,06 (m, 5 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 1,42 - 1,65 (m, 2 H). MS (ESI): 709,18 [M+H]⁺.

Exemplo 71: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-3-furanil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



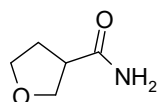
Etapa A: tetraidro-3-furancarboxilato de metila



[0498] A uma solução de ácido tetraidro-3-furanocarboxílico (10,00 g, 86,0 mmol) em MeOH (172 ml) adicionou-se ácido sulfúrico (13,8 ml, 258 mmol). A reação foi aquecida em refluxo durante 18 h. Em seguida,

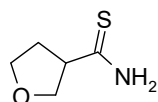
a reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi repartido entre água (500 ml) e DCM (200 ml). As fases foram separadas e a fração aquosa foi extraída com DCM (200 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) e salmoura (200 ml), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas dando tetraidro-3-furancarboxilato de metila (10,1 g, 78 mmol, 90 % de rendimento) como um óleo amarelo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,99 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 3,86 - 3,95 (m, 2 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,01 - 3,18 (m, 1 H), 2,03 - 2,32 (m, 2 H).

Etapas B: Tetraidro-3-furancarboxamida



[0499] Uma solução de tetraidro-3-furancarboxilato de metila (10,1 g, 78 mmol) em amônia (solução 7 N em MeOH, 55,5 ml, 388 mmol) foi aquecida a 80 °C durante 72 h. A mistura de reação foi então concentrada e secada durante 16 h sob alto vácuo dando tetraidro-3-furancarboxamida (7,73 g, 67,1 mmol, 86 % de rendimento) como um sólido branco-sujo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,12 - 6,10 (m, 2 H), 3,86 - 4,05 (m, 3 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 2,84 - 3,04 (m, J=7,1, 6,8, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 2,00 - 2,31 (m, 2 H).

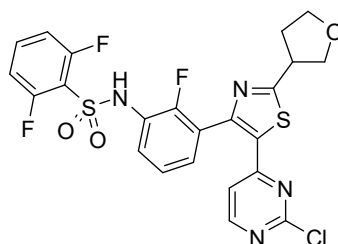
Etapas C: Tetraidro-3-furancarbotioamida



[0500] Uma solução de tetraidro-3-furancarboxamida (7,73 g, 67,1 mmol) e reagente de Lawesson (13,6 g, 33,6 mmol) em THF (90 ml) foi aquecida em refluxo durante 16 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, despejada em NaHCO₃ aquoso saturado (250 ml) e extraída com dietil éter (4 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados. Purificação por meio de cromatografia (de 20 a 100 % de EtOAc:hexanos) deu tetraidro-3-

furancarbotioamida (3,78 g, 28,8 mmol, 42,9 % de rendimento) como um sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,35 (br. s., 2 H), 3,95 - 4,30 (m, 2 H), 3,70 - 3,94 (m, 2 H), 3,40 - 3,69 (m, 1 H), 2,28 - 2,52 (m, 1H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H).

Etapa D: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-3-furanil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



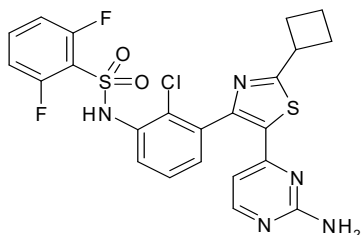
[0501] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,00 g, 2,26 mmol), NBS (0,423 g, 2,38 mmol) e tetraidro-3-furancarbotioamida (0,386 g, 2,94 mmol) o composto titular da Etapa D foi obtido como um sólido laranja (890 mg, 1,42 mmol, 62,6 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,94 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,83 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 7,33 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 3,71 - 3,99 (m, 4 H), 2,35 - 2,48 (m, 1 H), 2,09 - 2,28 (m, 1 H). MS (ESI) 553,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-3-furanil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

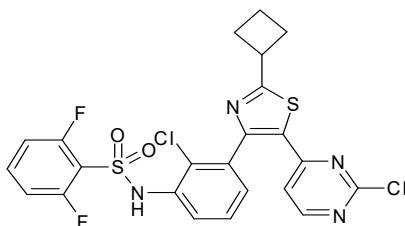
[0502] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-3-furanil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,100 g, 0,181 mmol) e amônia (7 N solução em MeOH, 3,88 ml, 27,1 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (53 mg, 0,099 mmol, 55 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,90 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,79 (m, 1 H), 7,40 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 (t,

$J=6,1$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 3 H), 6,78 (br. s., 2 H), 5,84 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 1 H), 3,73 - 3,95 (m, 4 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,05 - 2,22 (m, 1 H). MS (ESI) 534,10 $[M+H]^+$.

Exemplo 72: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



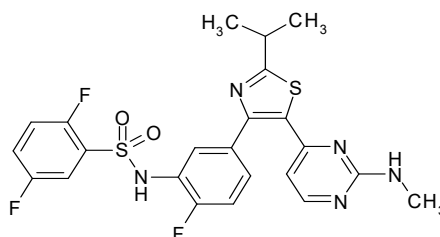
[0503] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-{2-cloro-3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,2 g, 2,5 mmol), NBS (0,45 g, 2,5 mmol) e ciclobutanecarbotioamida (0,29 g, 2,5 mmol) o composto titular foi obtido como um sólido branco (0,75 g, 1,6 mmol, 54 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,92 - 10,69 (m, 1H), 8,32 - 8,85 (m, 1H), 7,83 - 7,57 (m, 1H), 7,59 - 7,31 (m, 3H), 7,33 - 7,07 (m, 2H), 6,49 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,89 (quin, $J=8,5$ Hz, 1H), 2,67 - 2,14 (m, 4H), 2,14 - 1,79 (m, 2H). MS (ESI): 553 $[M+H]^+$.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0504] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,20 g, 0,36 mmol) e amônia 7N em

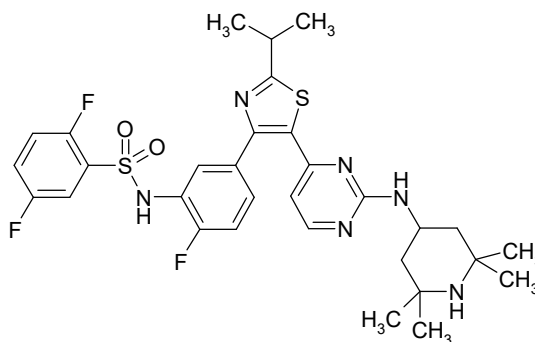
MeOH (10 ml, 70 mmol) obteve-se o composto titular (0,030g, 0,056 mmol, 15 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 14,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,72 (br, 2 H), 5,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,83 (quin, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,45 - 3,19 (m, 1H), 2,38 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,24 (quin, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 1H), 1,86 (q, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H). MS (ESI): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 73: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[5-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



[0505] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,190 mmol) e metilamina em THF (1,0 ml, 2,0 mmol) obteve-se o composto titular (0,082 g, 0,16 mmol, 83 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (1H, s), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,59-7,40 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 2H), 6,16 (br. s., 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,71 (br, 3H), 1,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). MS (ESI): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

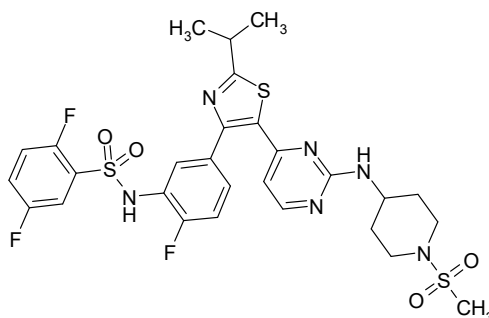
Exemplo 74: 2,5-Difluoro-*N*-[2-fluoro-5-(2-(1-metiletil)-5-{2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]benzenossulfonamida



[0506] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-

difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina (0,30 g, 1,9 mmol) obteve-se o composto titular (0,035 g, 0,054 mmol, 29 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,88 (s, 1H), 8,95 - 8,72 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,20 (m, 6H), 6,43 - 6,20 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,75 - 1,27 (m, 22H). MS (ESI): 645 [M+H]⁺.

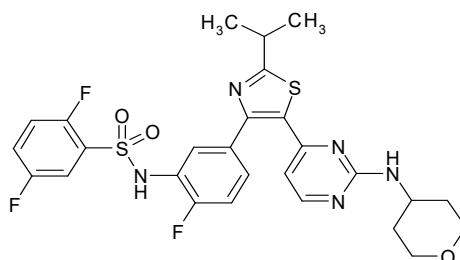
Exemplo 75: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



[0507] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-

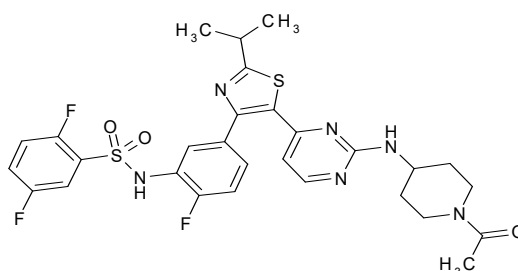
difluorobenzenossulfonamida (0,30 g, 0,57 mmol), 1-(metilsulfonil)-4-piperidinamina (0,3 g, 1,7 mmol) e THF (1 ml) obteve-se o composto titular (0,32 g, 0,48 mmol, 84 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,44 (m, 3H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,29 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS (ESI): 667 [M+H]⁺.

Exemplo 76: 2,5-Difluoro-*N*-(2-fluoro-5-{2-(1-metiletil)-5-[2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)

benzenossulfonamida

[0508] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) e tetraidro-2H-piran-4-amina (0,19 g, 1,90 mmol) em THF (1 ml) o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (0,094 g, 0,16 mmol, 84 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,02 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 6,88 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 4H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,29 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). MS (ESI): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

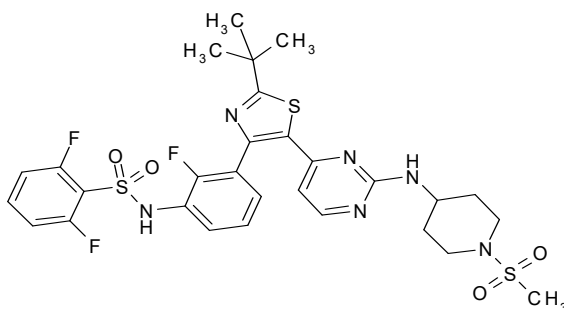
Exemplo 77: *N*-{5-[5-{2-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0509] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) e 1-acetil-4-piperidinamina (0,27 g, 1,9 mmol) em THF (1 ml) o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (0,075 g, 0,12 mmol, 62 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,68 - 7,43 (m, 3H),

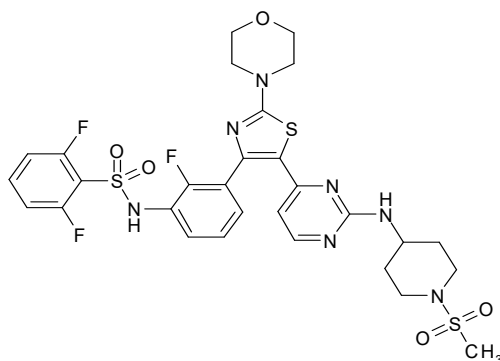
7,44 - 7,17 (m, 5H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,44 - 3,20 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,35 - 1,10 (m, 2H). MS (ESI): 631 $[M+H]^+$.

Exemplo 78: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0510] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) e 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinamina (0,30 g, 1,7 mmol) em 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) obteve-se o composto titular (0,026 g, 0,038 mmol, 20 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,84 (s, 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,72 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,06 (m, 7H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 3H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 1,32 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI): 681 $[M+H]^+$.

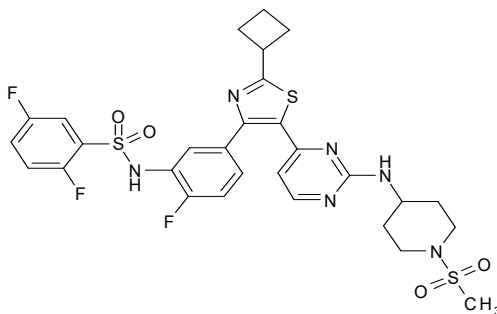
Exemplo 79: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



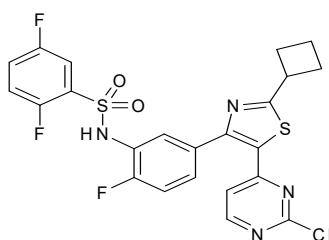
[0511] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,107 g, 0,188 mmol) e 1-(metilsulfonil)-4-piperidinamina (0,3 g, 1,68 mmol) em 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) obteve-se o composto titular (0,020 g, 0,028 mmol, 15 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,03 (m, 4H), 5,47 - 5,86 (m, 1H) 3,72 - 3,31 (m, 11H), 2,91 - 2,73 (m, 5H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 2H). MS (ESI): 710 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 80: *N*-{5-[2-Ciclobutil-5-(2-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



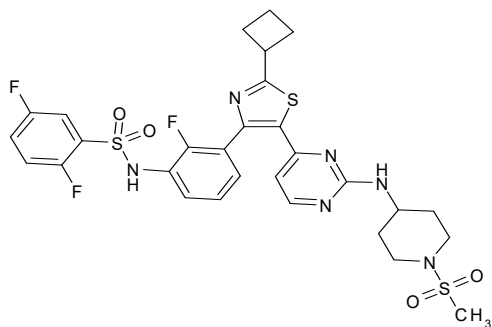
[0512] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,34 g, 3,03 mmol), NBS (0,540 g, 3,03 mmol), ciclobutanecarbotioamida (0,349 g, 3,03 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (0,5 g, 0,931 mmol, 30,7 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 6H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J =$

5,3 Hz, 1H), 3,89 (quin, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,43 - 2,19 (m, 4H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H). MS (ESI): 537 $[M+H]^+$.

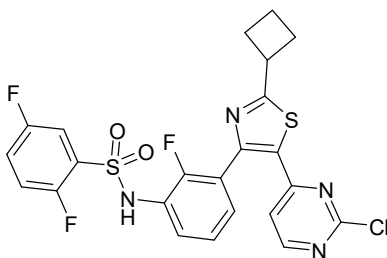
Etapa B: *N*-{5-[2-Ciclobutil-5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0513] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) adicionou-se 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinamina (0,33 g, 1,9 mmol) e THF (2 ml) obteve-se o composto titular (0,12 g, 0,18 mmol, 98 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,64 - 7,19 (m, 7H), 6,34 - 6,01 (m, 1H), 3,83 (quin, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,72 - 3,40 (m, 2H), 2,91 - 2,64 (m, 5H), 2,43 - 2,15 (m, 6H), 2,08 - 1,77 (m, 3H), 1,63 - 1,33 (m, 2H). MS (ESI): 679 $[M+H]^+$.

Exemplo 81: *N*-{3-[2-Ciclobutil-5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

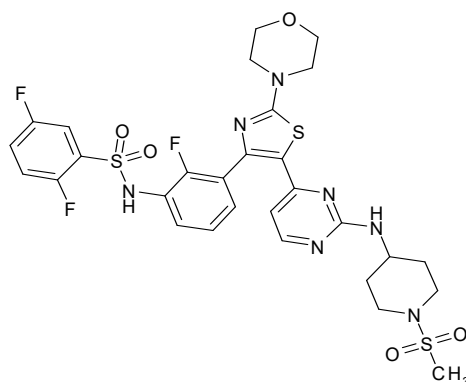


[0514] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa A usando *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,1 g, 2,5 mmol), NBS (0,44 g, 2,5 mmol) ciclobutanecarbotioamida (0,29 g, 2,5 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (0,30 g, 0,56 mmol, 22 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,22 (m, 6H), 7,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (quin, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 2H) 2,13 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H). MS (ESI): 537 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[2-Ciclobutil-5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

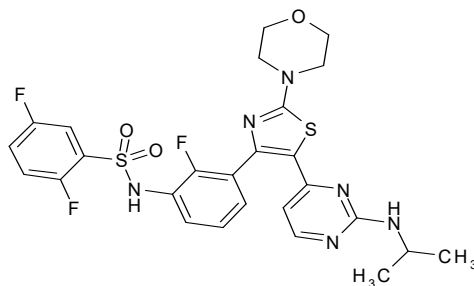
[0515] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-ciclobutil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) e 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinamina (0,33 g, 1,9 mmol) em THF (2 ml) obteve-se o composto titular (0,075 g, 0,11 mmol, 59 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,72 (s, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 7H), 6,17 - 5,73 (m, 1H), 3,84 (quin, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,39 (m, 2H), 2,93 - 2,62 (m, 7H), 2,43 - 2,12 (m, 4H), 2,10 - 1,68 (m, 3H), 1,64 - 1,29 (m, 2H), *m/z* (ESI): 679 [M+H]⁺.

Exemplo 82: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-{[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]amino}-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



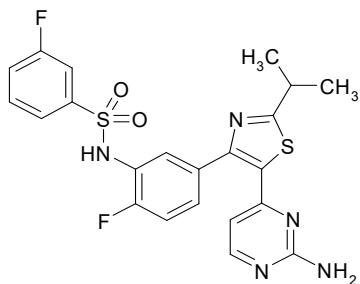
[0516] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,2 g, 0,352 mmol) e 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinamina (0,314 g, 1,76 mmol) em THF (1 ml) o composto titular foi obtido como um sólido branco (0,14 g, 0,197 mmol, 56,0 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,45 - 7,63 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 3,38 - 3,78 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 2,56 - 3,18 (m, 4H), 1,38 - 2,43 (m, 8H). MS (ESI): 710 [M+H]⁺.

Exemplo 83: 2,5-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(1-metiletil) amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

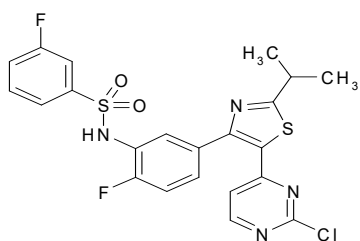


[0517] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,20 g, 0,35 mmol) e isopropilamina (2 ml) o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (0,15 g, 0,25 mmol, 72 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,28 (br. s., 1H), 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H) 7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,07 (m, 3H), 5,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,71 - 3,52 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS (ESI): 591 [M+H]⁺.

Exemplo 84: *N*-{5-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-

4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

Etapa A: *N*-{5-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



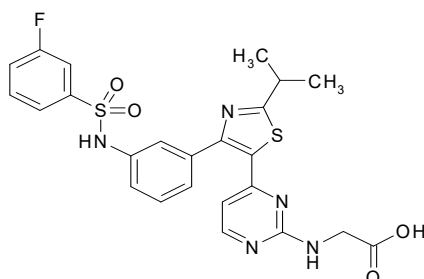
[0518] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (12 g, 34,5 mmol) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (8,72 g, 44,8 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (9,3 g, 53,4 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 6,83-7,00 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). MS (ES $^+$): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: *N*-{5-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

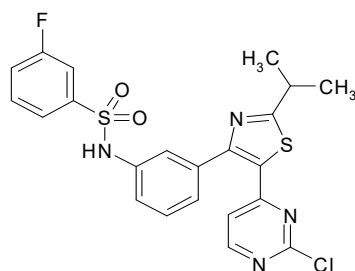
[0519] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol) e amônia 7 N em MeOH (2 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (46 mg, 0,09 mmol, 47,2 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm δ 10,48 (s, 1 H), 8,07 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 3 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,26 (t, $J=10,4$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 6,17 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,30 (m,

1 H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H). MS (ESI): 487,8 $[M+H]^+$.

Exemplo 85: *N*-{4-[4-(3-[(3-Fluorofenil)sulfonil]amino} fenil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}glicina



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



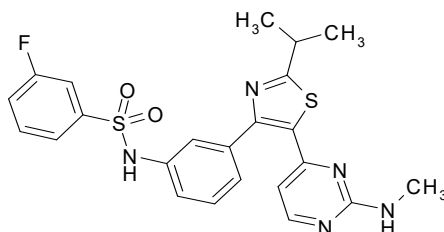
[0520] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]anilina (1,0 g, 3,0 mmol) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (0,60 ml, 4,5 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (1,46 g, 2,99 mmol, 100 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,65 (m, 4 H), 7,37 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 6,97 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,30 - 3,37 (m, 1 H), 1,38 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H). MS (ESI): 489,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: *N*-{4-[4-(3-[(3-Fluorofenil)sulfonil]amino}fenil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}glicina

[0521] A uma solução de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol) em 1-butanol (5 ml) adicionou-se glicina (153 mg, 2,0 mmol) e K_2CO_3 (566 mg, 4,0 mmol). A reação foi agitada a 60 °C

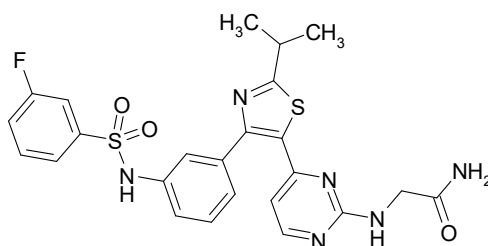
durante 16 h, depois repartida entre água e EtOAc. O pH da camada aquosa foi ajustado abaixo de 4 com HCl 1 N, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. Esta camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada, e concentrada para gerar o composto titular como um pó branco (24 mg, 0,05 mmol, 22,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,04 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,64 (m, 5 H), 7,33 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 3 H), 6,07 (s, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 1,36 (d, *J*=6,7 Hz, 6 H). MS (ESI): 528,1 [M+H]⁺.

Exemplo 86: 3-Fluoro-*N*-{3-[5-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



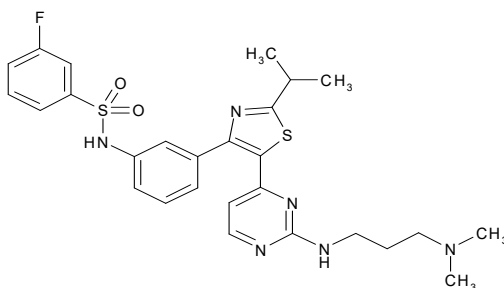
[0522] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol), metilamina (2,0 M em THF, 2,0 ml, 4,0 mmol) e K₂CO₃ (283 mg, 2,0 mmol) em 1-butanol (5 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (100 mg, 0,21 mmol, 100 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,33 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,22 (m, 4 H), 6,04 (s, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,36 (d, *J*=6,7 Hz, 6 H); *m/z* (ESI): 485,3 [M+H]⁺.

Exemplo 87: *N*²-{4-[4-(3-{[(3-Fluorofenil)sulfonil]amino} fenil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}glicinamida



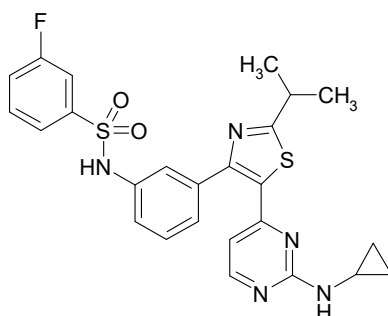
[0523] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 86, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol) e cloridrato de glicinamida (225 mg, 2,0 mmol) e K₂CO₃ (566 mg, 4,0 mmol) em 1-butanol (5 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (29 mg, 27,6 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,33 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,22 (m, 4 H), 6,04 (s, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,36 (d, *J*=6,7 Hz, 6 H). MS (ESI): 527,1 [M+H]⁺.

Exemplo 88: *N*-{3-[5-(2-{[3-(Dimetilamino)propil]amino}-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

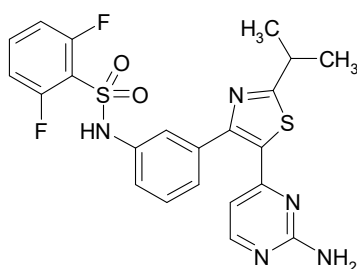


[0524] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol), *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (260 µl, 2,0 mmol) e K₂CO₃ (283 mg, 2,0 mmol) em 1-butanol (5 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (84 mg, 0,15 mmol, 75,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,01 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 4 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 3 H), 2,31 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,66 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H). MS (ESI): 555,3 [M+H]⁺.

Exemplo 89: *N*-{3-[5-[2-(Ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(1-metiletil)-

1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

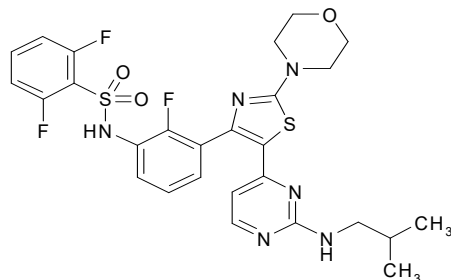
[0525] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,20 mmol) e ciclopropilamina (141 µl, 2,0 mmol) e K₂CO₃ (283 mg, 2,0 mmol) em 1-butanol (5 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (43 mg, 0,08 mmol, 42,2 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,65 (m, 5 H), 7,33 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 3 H), 6,09 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 2,67 (bs, 1 H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 6 H), 0,63 (d, *J*=4,7 Hz, 2 H), 0,46 (bs, 2 H). MS (ESI): 510,4 [M+H]⁺.

Exemplo 90: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0526] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,39 mmol) em amônia 7 N em MeOH (2 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (0,16 g, 0,328 mmol, 84,2 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,03 (s, 1 H), 7,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,35 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 5 H), 6,76

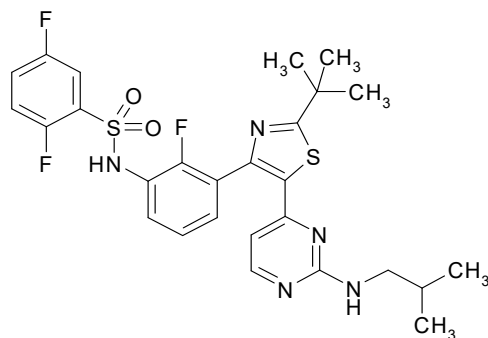
(s, 2 H), 6,00 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H). MS (ESI): 488,1 [M+H]⁺.

Exemplo 91: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



[0527] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,176 mmol) e isobutilamina (2 ml) o composto titular foi obtido como um pó amarelo (90 mg, 0,149 mmol, 85 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,87 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 4 H), 7,14 (bs, 1 H), 5,62 (bs, 1 H), 3,71 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 3,45 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,02 (bs, 2 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 0,87 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H). MS (ESI): 603 [M-H]⁻.

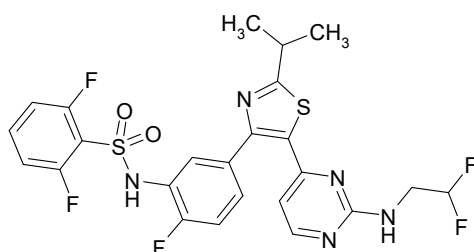
Exemplo 92: *N*-[3-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0528] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-

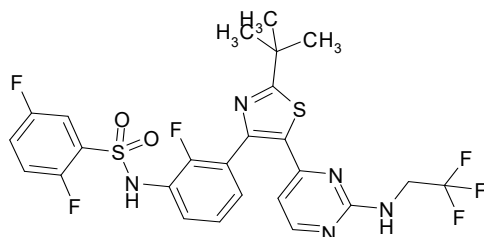
2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,186 mmol) e isobutilamina (2 ml) o composto titular foi obtido como um pó branco (52 mg, 48,7 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (s, 1 H), 8,04 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,57 (m, 6 H), 7,28 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,84 (bs, 1 H), 2,95 (bs, 2 H), 1,80 (bs, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 0,86 (d, $J=5,5$ Hz, 6 H). MS (ESI): 574 [M-H]-.

Exemplo 93: *N*-{5-[5-{2-[(2,2-Difluoroetil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



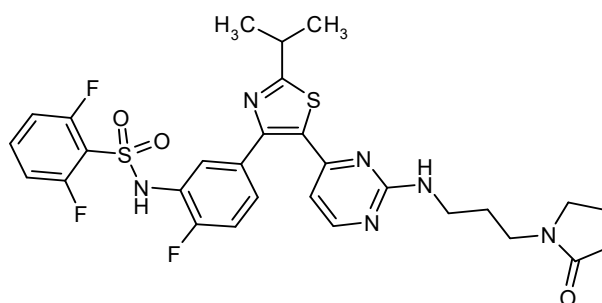
[0529] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,190 mmol) e 2,2-difluoroetilamina (300 μL , 3,92 mmol) o composto titular foi obtido como um pó branco (57 mg, 0,100 mmol, 52,5 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,94 (s, 1 H), 8,15 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,27 (q, $J=7,5$ Hz, 3 H), 6,30 (bs, 1 H), 3,63 (bs, 2 H), 3,27 - 3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H). MS (ESI): 569,9 [M+H]+.

Exemplo 94: *N*-[3-(2-(1,1-Dimetiletil)-5-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



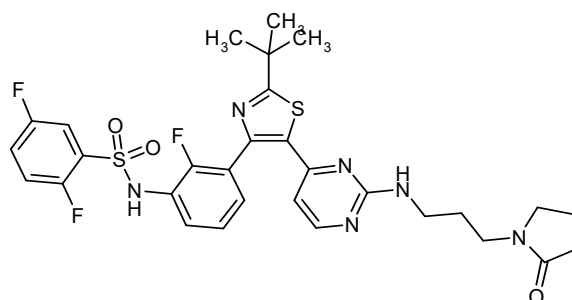
[0530] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 18, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,190 mmol) e 2,2,2-trifluoroetilamina (0,5 ml, 0,190 mmol) o composto titular foi obtido como um pó branco (70 mg, 0,116 mmol, 62,7 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,78 (s, 1 H), 8,49 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,37 - 7,51 (m, 4 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 6,72 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 4,85 (q, *J*=8,9 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 602,9 [M+H]⁺.

Exemplo 95: 2,6-Difluoro-*N*-{2-fluoro-5-[2-(1-metiletil)-5-(2-{[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



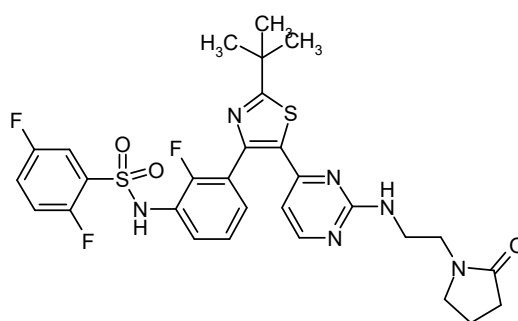
[0531] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{5-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,29 mmol) e 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,60 ml, 4,3 mmol) obteve-se o composto titular (0,070 g, 37 % de rendimento); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,79 (m, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 2 H), 7,19 - 7,34 (m, 4 H), 6,11 - 6,26 (m, 1 H), 3,22 (t, *J*=6,8 Hz, 4 H), 2,21 (t, *J*=8,1 Hz, 2 H), 1,91 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H). MS (ES⁺): 631 [M+H]⁺.

Exemplo 96: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-

difluorobenzenossulfonamida

[0532] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,20 g, 0,37 mmol) e 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,52 ml, 3,7 mmol) obteve-se o composto titular (0,20 g, 80 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,64 (m, 7 H), 5,81 - 5,98 (m, 1 H), 3,21 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,07 - 3,16 (m, 2 H), 2,21 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H), 1,92 (quin, *J*=7,4 Hz, 2 H), 1,66 (br. s., 2 H), 1,40 (s, 9 H). MS (ES⁺): 645 [M+H]⁺.

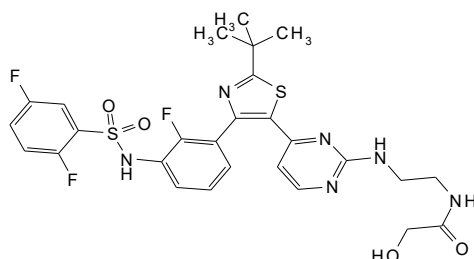
Exemplo 97: *N*-{3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-{[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]amino}-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



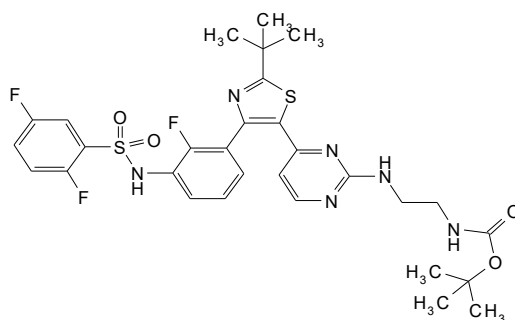
[0533] Uma mistura de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,28 mmol), 1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinona (0,18 g, 0,83 mmol) e DIEA (0,10 ml, 0,56 mmol) em MeOH (0,5 ml) foi aquecida a 50°C durante 2 h. Análise por LCMS indicou que a reação prosseguia muito lentamente, outra amina equivalente e

adicionou-se DIEA, e a reação foi aquecida de um dia para o outro. Análise por LCMS indicou que a reação ainda não havia progredido suficientemente de forma que a reação foi novamente aquecida de um dia para o outro. Análise por LCMS indicou que a reação havia progredido suficientemente de forma que a mistura de reação foi concentrada sobre sílica-gel e purificada por meio de cromatografia de flash dando uma espuma incolor. O produto foi dissolvido em DCM e lavado com HCl (10 % Aq.) para remover algum DIEA residual e os orgânicos foram secados sobre MgSO₄, filtrados e o filtrado foi concentrado *in vacuo* dando o composto titular (0,12 g, 67 % de rendimento); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 8,07 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,22 - 7,65 (m, 7 H), 3,21 - 3,45 (m, 6 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H). MS (ES⁺): 631 [M+H]⁺.

Exemplo 98: N-[2-({4-[4-(3-[(2,5-Difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}amino) etil]-2-hidroxiacetamida



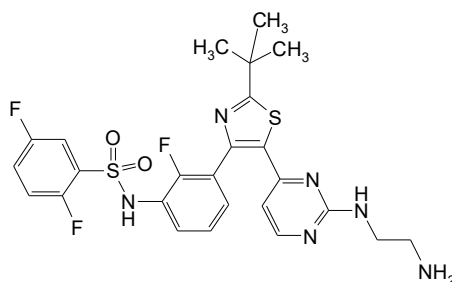
Etapa A: [2-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila



[0534] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

descrito no Exemplo 1 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,30 g, 0,56 mmol), (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletila (0,089 g, 0,56 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (0,34 g, 88 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,67 (m, 7 H), 6,85 (br. s., 1 H), 5,80 - 6,02 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 9 H); *m/z* (ES⁺): 663 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[5-{2-[(2-Aminoetil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



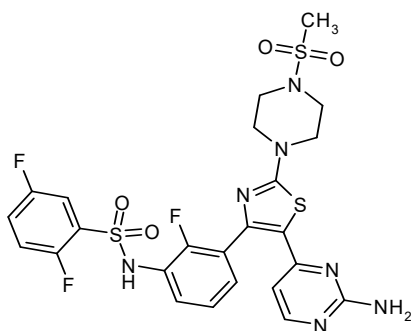
[0535] Uma solução 4 N de HCl em 1,4-dioxano (1,7 ml, 7,1 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de [2-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila (0,31 g, 0,47 mmol) (bateladas compostas preparadas como descrito na etapa precedente) em DCM (10 ml) à temperatura ambiente. Adicionou-se MeOH (1 ml) para auxiliar na solubilidade. A reação foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 3 h. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi secado *in vacuo* dando o composto titular da Etapa B (0,31 g, rendimento quantitativo) como um sal de cloridrato que foi usado sem purificação adicional; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 7,93 - 8,18 (m, 4 H), 7,20 - 7,69 (m, 7 H), 3,37 - 3,53 (m, 2 H), 2,96 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H), 1,41 (s, 9 H). MS (ES⁺): 563 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-[2-({4-[4-(3-[(2,5-Difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-

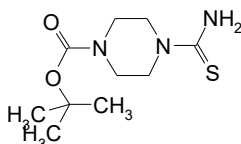
2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}amino)etil]-2-hidroxiacetamida

[0536] Uma mistura de ácido glicólico (0,040 g, 0,50 mmol), HATU (0,19 g, 0,50 mmol) e DIEA (0,09 ml, 0,50 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada a uma solução agitada de *N*-{3-[5-{2-[(2-aminoetil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,25 mmol) e DIEA (0,09 ml, 0,50 mmol) em DMF (1 ml). A reação foi agitada durante 1 h. Análise por LCMS indicou aproximadamente 50 % de conversão ao produto. Adicionou-se mais 2,0 equivalentes de ácido glicólico ativado e a reação foi deixada agitando durante mais 1 hora. Análise por LCMS indicou que o material de partida ainda não havia sido completamente consumido de forma que se adicionou mais 2,0 equivalentes de ácido glicólico ativado e a reação foi agitada durante mais 1 h. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (x 5) e uma solução de salmoura aquosa saturada (x 2). A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o filtrado foi concentrado sobre sílica-gel e purificado por meio de cromatografia de flash dando o composto titular (0,072 g, 44 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (br. s., 1 H), 8,04 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,77 - 7,98 (m, 1 H), 7,15 - 7,65 (m, 7 H), 5,81 - 6,01 (m, 1 H), 5,49 (t, *J*=5,2 Hz, 1 H), 3,80 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 3,29 (br. s., 2 H), 1,40 (s, 9 H). MS (ES⁺): 621 [M+H]⁺.

Exemplo 99: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida



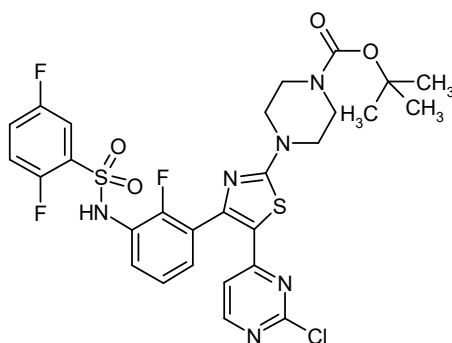
Etapa A: 4-(aminocarbonotioil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0537] 1-Piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (24 g, 129 mmol) em THF (1 l) foi tratado com HCl 4 N em dioxano (32,2 ml, 129 mmol)), e adicionou-se tiocianato (12,52 g, 129 mmol) dissolvido numa quantidade mínima de água. Após agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi recolhido em MeOH e filtrado para remover sais inorgânicos e o solvente removido *in vacuo* e o ciclo foi repetido mais 3 vezes. Em seguida, duas vezes recolhido em DCM e

filtrado e concentrado dando o composto titular da Etapa A (29 g, 92 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 (br. s., 2 H), 3,50 (br. s., 4 H), 3,07 (t, *J*=5,0 Hz, 4 H), 1,40 (s, 9 H).

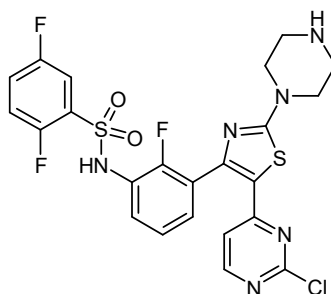
Etapa B: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,5-difluorofenil) sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0538] Adicionou-se NBS (0,21 g, 1,2 mmol) a uma solução agitada de *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,50 g, 1,13 mmol) em DMA (5,5 ml) à temperatura ambiente. A reação foi deixada agitando durante 15 min, depois adicionou-se 4-(aminocarbonotioil)-1-piperazinacarboxilato de

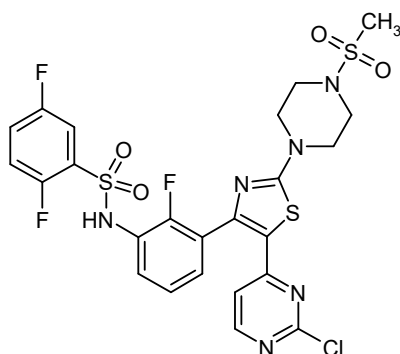
1,1-dimetiletila (0,55 g, 2,26 mmol) e a reação foi deixada agitando durante 1 h. Análise por LCMS indicou que a reação havia progredido suficientemente, a reação foi despejada em água e o precipitado amarelo brilhante foi recolhido por meio de filtração. A torta de filtração foi dissolvida em DCM, secada sobre MgSO_4 , filtrada e o filtrado foi concentrado sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia de flash deu o composto titular da Etapa B (0,36 g, 45 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 8,32 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,64 (m, 6 H), 6,47 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,58 (m, 4 H), 3,43 - 3,51 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H).

Etapa C: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-piperazinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0539] Uma solução 4 N de HCl em 1,4-dioxano (1,1 ml, 4,3 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (0,36 g, 0,54 mmol) em DCM (8 ml) e MeOH (1 ml) à temperatura ambiente. A reação foi deixada agitando de um dia para o outro. Análise por LCMS indicou consumo completo do material de partida. Os voláteis foram removidos *in vacuo* dando o sal de HCl do produto desejado da Etapa C (0,40 g, 100 % de rendimento) que foi levado adiante sem purificação adicional. MS (ES⁺): 568 [M+H]⁺.

Etapa D: *N*-(3-{5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida



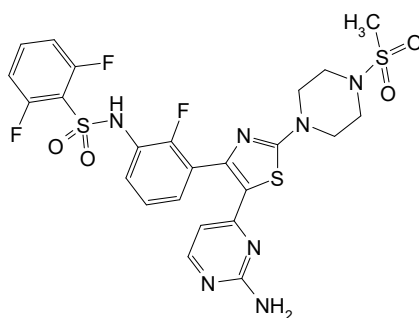
[0540] Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,05 ml, 0,7 mmol) a uma solução agitada de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-piperazinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,40 g, 0,66 mmol) e TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) em DCM (10 ml) à temperatura ambiente. Análise por LCMS indicou conversão total ao produto. A reação foi extinta com água e o todo foi extraído com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄, filtrados, e o filtrado foi concentrado sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia de flash deu o composto titular da Etapa D (0,14 g, 30 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,34 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,25 - 7,63 (m, 5 H), 6,50 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,69 (br. s., 4 H), 3,27 (br. s., 4 H), 2,93 (s, 3 H).

Etapa E: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

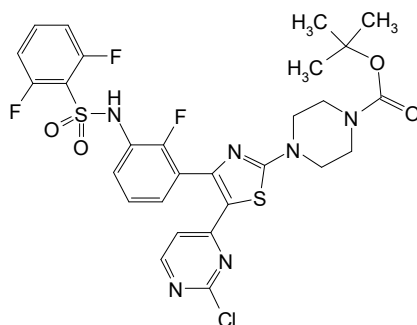
[0541] Uma solução de *N*-(3-{5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,14 g, 0,22 mmol) em NH₄OH (2,5 ml, 65 mmol) foi fechada hermeticamente em um frasco de microondas e irradiada a 140 °C durante 12 min. Análise por LCMS indica conversão completa ao produto. A mistura de reação foi transferida para um frasco de fundo redondo com DCM e MeOH. Formou-se um precipitado enquanto se tentava remover os voláteis *in vacuo* e isto foi recolhido por meio de filtração com vácuo. O sólido amarelo claro foi secado *in vacuo*

dando o composto titular (0,14 g, 100 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,76 (br. s., 1 H), 7,84 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 3 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 6,59 (br. s., 2 H), 5,64 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,60 (br. s., 4 H), 3,26 (br. s., 4 H), 2,92 (s, 3 H). MS (ES $^+$): 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 100: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida



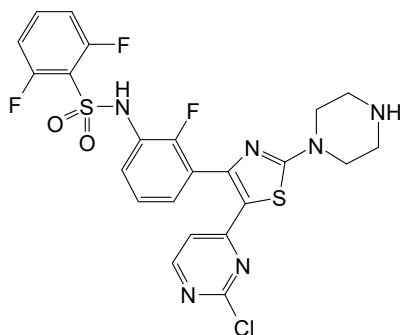
Etapa A: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0542] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 6 usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (2,00 g, 4,53 mmol), NBS (0,85 g, 4,75 mmol) e 4-(aminocarbonotioil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (2,22 g, 9,05 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (1,16 g, 38 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,30 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,76 (m, 1 H), 7,46 (td, $J=7,46, 1,28$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J=6,09$ Hz, 1 H), 7,32 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H),

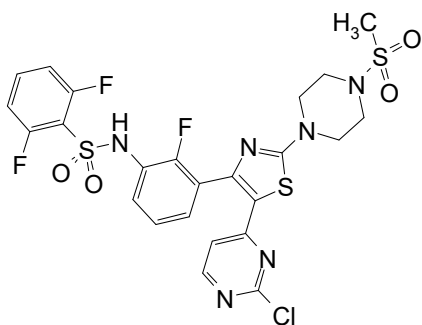
7,25 (t, $J=9,11$ Hz, 2 H), 6,46 (d, $J=5,40$ Hz, 1 H), 3,56 (br. s., 4 H), 3,47 (br. s., 4 H), 1,42 (s, 9 H). m/z (ES⁺): 668 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-piperazinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0543] A 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil) sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (1,13 g, 1,694 mmol) em DCM (20 ml) [] foi tratado com TFA (20 ml) à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com DCM e hexano dando (1,10 g, 95 % de rendimento) do composto titular da Etapa B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) d ppm 10,95 (br. s., 1 H), 9,04 (br. s., 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,38 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,26 (t, $J=9,2$ Hz, 2 H), 6,52 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,27 (br. s., 4 H). m/z (ES⁺): 568 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-(3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida



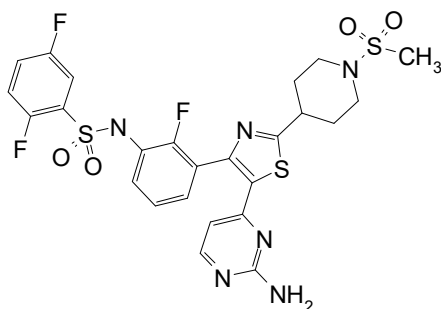
[0544] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-piperazinil)-1,3-tiazol-4-

il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,50 g, 0,734 mmol) em DCM (10 ml) foi tratado com cloreto de metanossulfonila (0,074 ml, 0,954 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Adicionou-se sílica e isto foi concentrado. O resíduo foi cromatografado em coluna com EtOAc/DCM dando composto titular da Etapa C (0,38 g, 96 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,32 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,39 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,25 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,49 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,76 (m, 4 H), 3,27 (t, $J=4,7$ Hz, 4 H), 2,93 (s, 3 H). m/z (ES $^+$): 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

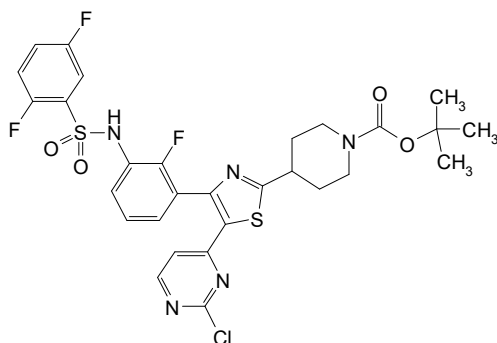
Etapa D: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0545] De acordo com um procedimento análogo ao Exemplo 51, Etapa B usando *N*-(3-{5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,140 g, 0,217 mmol) e amônia 7M em MeOH (25 ml) obteve-se o composto titular (0,041 g, 30 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,88 (br. s., 1 H), 7,84 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 7,17 - 7,34 (m, 4 H), 6,58 (br. s., 2 H), 5,65 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,60 (br. s., 4 H), 3,26 (br. s., 4 H), 2,92 (s, 3 H). m/z (ES $^+$): 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 101: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

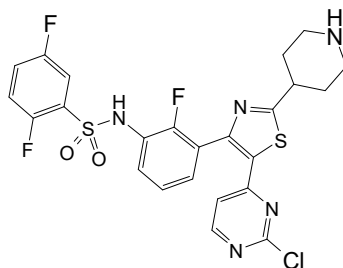


Etapa A: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0546] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 6 usando *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (4,80 g, 10,86 mmol) e 4-(aminocarbonotioil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (3,19 g, 13,04 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (4,31 g, 60 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 8,57 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,68 (m, 5 H), 7,32 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,01 (d, *J*=11,4 Hz, 2 H), 3,20 - 3,34 (m, 1 H), 2,92 (d, *J*=12,6 Hz, 2 H), 2,07 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H). *m/z* (ES⁺): 667 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



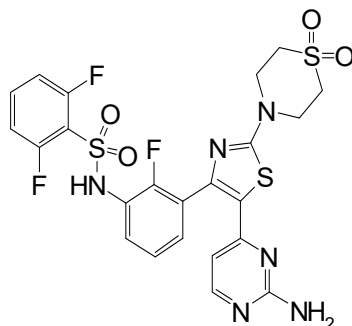
[0547] De acordo com um procedimento análogo ao Exemplo 100, Etapa B usando 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (2,00 g, 3,00 mmol) obteve-se o

composto titular da Etapa B (1,80 g, 88 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (s, 1 H), 8,86 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 8,48 - 8,66 (m, 2 H), 7,38 - 7,65 (m, 5 H), 7,33 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,32 - 3,54 (m, 2 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H), 2,26 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 1,80 - 1,97 (m, 2 H). m/z (ES $^+$): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

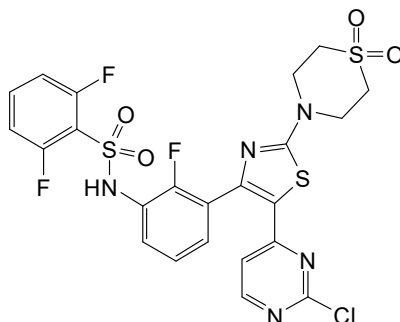
Etapa C: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0548] A *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,30 g, 0,441 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,038 ml, 0,485 mmol) à temperatura ambiente e isto foi agitado durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada com sílica e foi cromatografada dando o composto de sulfonamida (0,17 g, 0,261 mmol), que foi tratado com NH_4OH (6 ml, 154 mmol) e irradiado com microondas a 130 °C durante 30 min. A reação foi concentrada sobre sílica e cromatografada em coluna dando o composto titular (0,12 g, 71 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,62 (m, 6 H), 6,78 (s, 2 H), 5,85 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,63 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H), 3,10 - 3,23 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 5 H), 2,18 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H). m/z (ES $^+$): 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 102: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

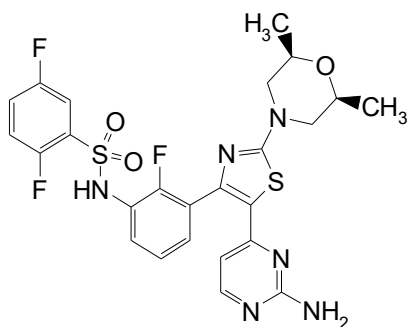


[0549] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 6 usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (1,5 g, 3,40 mmol), NBS (0,60 g, 3,40 mmol) e 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinacarbotoamida (0,80 g, 4,12 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (1,88 g, 90 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,94 (br. s., 1 H), 8,34 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,78 (m, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,55 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 4,04 (br. s., 4 H), 3,32 (br. s., 4 H). m/z (ES $^+$): 617 [M+H] $^+$.

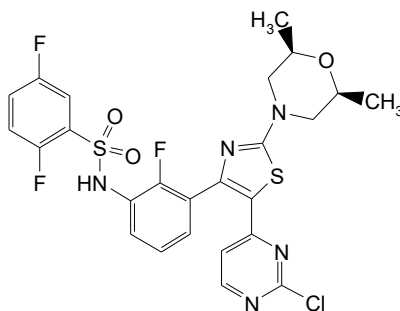
Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0550] De acordo com um procedimento análogo ao Exemplo 51, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,30 g, 0,487 mmol) e amônia 7 M (20 ml) obteve-se o composto titular (0,11 g, 38 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (br. s., 1 H), 7,85 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 7,42 (td, $J=7,5, 1,7$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,36 (m, 4 H), 6,60 (br. s., 2 H), 5,68 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,97 (br. s., 4 H), 3,29 (br. s., 4 H). m/z (ES $^+$): 597 [M+H] $^+$.

Exemplo 103: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-(3-{5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida



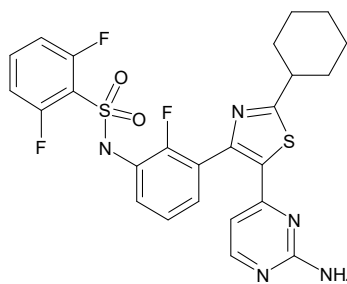
[0551] A *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,5 g, 3,40 mmol) adicionou-se DMA (10 ml) e NBS (0,61 g, 3427 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 min, adicionou-se (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinacarbotioamida (0,800 g, 4,59 mmol) e continuou-se agitando durante 2 h. Adicionou-se água e o sólido foi recolhido por meio de filtração e secado durante dois dias dando o composto titular da Etapa A (1,80 g, 89 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,31 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 3 H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*=6,4 Hz, 1 H), 7,31 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 2,94 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 1,14 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H). *m/z* (ES⁺): 597 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-(3-{5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

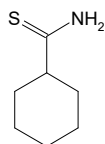
[0552] Em um vaso de pressão colocou-se *N*-(3-{5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-

fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,30 g, 0,503 mmol) e adicionou-se NH_4OH (3 ml, 77 mmol) e 1,4-dioxano (3 ml). O vaso foi fechado hermeticamente e aquecido a 100 °C durante 18 h. A reação foi resfriada, concentrada sobre sílica e o resíduo foi cromatografado em coluna dando o composto titular (0,22 g, 75 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,77 (br. s., 1 H), 7,82 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,65 (m, 3 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,27 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 6,54 (br. s., 2 H), 5,62 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 3,60 - 3,73 (m, 2 H), 2,73 (t, $J=11,6$ Hz, 2 H), 1,14 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H). m/z (ES $^+$): 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 104: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-cicloexil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

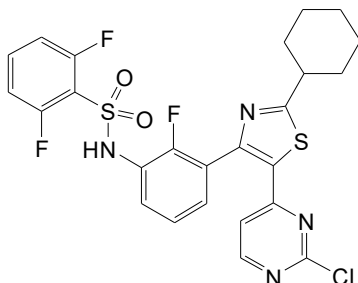


Etapa A: Cicloexanocarbotioamida



[0553] Cicloexanocarboxamida (1 g, 7,86 mmol) e reagente de Lawesson (2 g, 4,94 mmol) em THF (50 ml) foram aquecidas a 70 °C durante 3 h. Adicionou-se sílica e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em coluna com EtOAc/DCM dando cicloexanocarbotioamida (0,557 g, 49 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,67 (br. s., 1 H), 6,91 (br. s., 1 H), 2,56 (tt, $J=11,8, 3,3$ Hz, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 2 H), 1,71 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H), 1,51 (qd, $J=12,3, 2,8$ Hz, 2 H), 1,16 - 1,40 (m, 3 H), e/z (ES $^+$): 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-cicloexil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

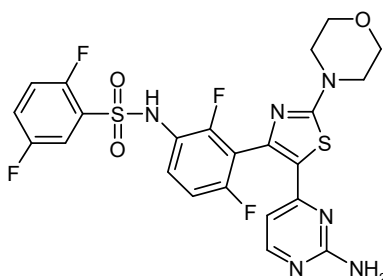


[0554] De acordo com um procedimento análogo ao Intermediário 6 usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,45 g, 1,019 mmol) e cicloexanocarbotioamida (0,18 mg, 1,23 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa B (0,38 g, 66 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 2,96 - 3,12 (m, 1 H), 2,09 (d, $J=10,6$ Hz, 2 H), 1,78 (dd, $J=9,7, 3,2$ Hz, 2 H), 1,68 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,33 - 1,45 (m, 2 H), 1,21 - 1,32 (m, 1 H). m/z (ES $^+$): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

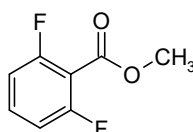
Etapa C: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-cicloexil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0555] De acordo com um procedimento análogo ao Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-cicloexil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,10 g, 0,177 mmol) e NH_4OH (3 ml) obteve-se o composto titular (0,055 g, 57 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,88 (br. s., 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,09 - 7,57 (m, 5 H), 6,75 (br. s., 2 H), 5,84 (br. s., 1 H), 2,98 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,59 - 1,91 (m, 3 H), 1,06 - 1,59 (m, 5 H). m/z (ES $^+$): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 105: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

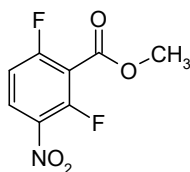


Etapa A: 2,6-difluorobenzoato de metila



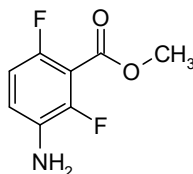
[0556] A uma suspensão de ácido carboxílico (50 g, 316 mmol) em MeOH (800 ml) adicionou-se TsOH (6 g, 10 %), a mistura foi aquecida ao refluxo de um dia para o outro. TLC mostra que a reação está completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida dando 2,6-difluorobenzoato de metila (41 g, 75,9 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,37-7,46 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

Etapa B: 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metila



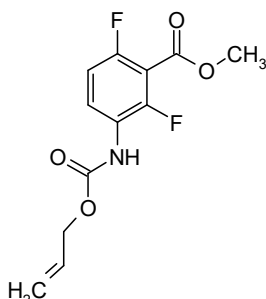
[0557] Adicionou-se ácido nítrico fumegante (11g, 174 mmol) a uma solução de 2,6-difluorobenzoato de metila (25 g, 145 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0 °C, e a reação foi agitada durante 30 min a 0°C. A mistura de reação foi despejada sobre água gelada. O precipitado foi removido por filtração com sucção dando o produto desejado da Etapa B (25,1 g, 80,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13-8,20 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa C: 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metila



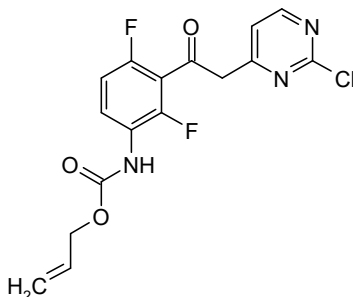
[0558] A uma solução de 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metila (25 g, 115 mmol) em MeOH (150 ml) adicionou-se 5 % de paládio sobre carbono (2,5 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ (50 psi [345 kPa]/25 °C) durante 12 h. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida à secura dando o produto da Etapa C (20 g, 93,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,95-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H)

Etapa D: 2,6-difluoro-3-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino} benzoato de metila



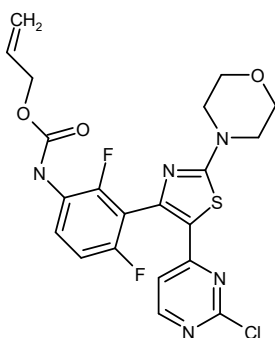
[0559] A uma solução de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metila (75 g, 401 mmol) em THF (300 ml), adicionou-se NaHCO₃ saturado (1400 ml). Em seguida adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (67,0 g, 561 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da Etapa D (92,5 g, 85,6 % de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05-8,20 (br, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 5,86-6,01 (m, 1H), 5,21-5,40 (m, 2H), 4,54-4,69 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa E: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2,4-difluorofenil} carbamato de 2-propen-1-ila



[0560] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 11 usando 2,6-difluoro-3-[[2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino]benzoato de metila (80 g, 295 mmol) e 2-cloro-4-metilpirimidina (41,6g, 324 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa E (65 g, 60,2 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,49-9,60 (m, 1H), 8,72-8,77 (m, 0,3 H), 8,58-8,64 (m, 0,6 H), 7,57-7,83 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 0,6 H), 5,20-5,40 (m, 2H), 4,55-4,62 (m, 2H), m/z (ES $^+$): 368 [M+H] $^+$.

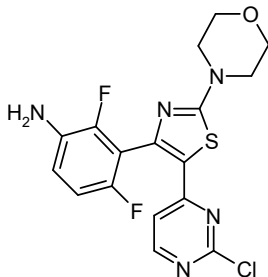
Etapa F: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0561] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6 usando {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (4,0 g, 10,88 mmol), NBS (2,033 g, 11,42 mmol) e 4-morfolinacarbotoamida (1,749 g, 11,97 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa F como um sólido amarelo (5,11 g, 95 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,56 (br. s., 1 H), 8,41-8,51 (m, 1 H), 7,83 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J=8,7$ Hz, 1

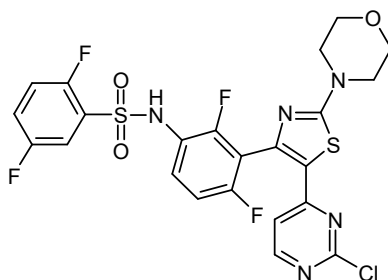
H), 6,76 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 5,88-6,03 (m, 1 H), 5,34 (d, $J=17,2$ Hz, 1 H), 5,22 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 3,70-3,76 (m, 4 H), 3,57 (d, $J=4,4$ Hz, 4 H). MS (ESI): 493 $[M+H]^+$.

Etapa G: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluoroanilina



[0562] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 13 usando {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (5,11 g, 10,35 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa G como um sólido amarelo claro (2,71 g 64 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 6,90-7,00 (m, 2 H), 6,73 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,71-3,76 (m, 4 H), 3,54-3,60 (m, 4 H). MS (ESI): 409 $[M+H]^+$.

Etapa H: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



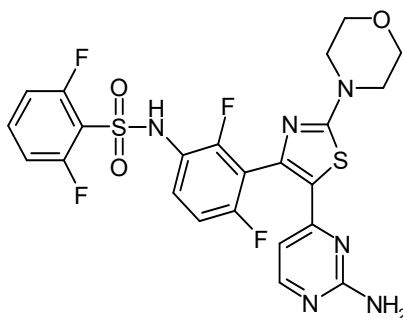
[0563] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluoroanilina (900 mg, 2,196 mmol) e cloreto de 2,5-difluorobenzenossulfonila (0,355 ml, 2,64 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa H como um sólido amarelo claro (774

mg, 60 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,48-7,57 (m, 4 H), 7,29 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 3,70-3,74 (m, 4 H), 3,52-3,55 (m, 4 H). MS (ESI): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

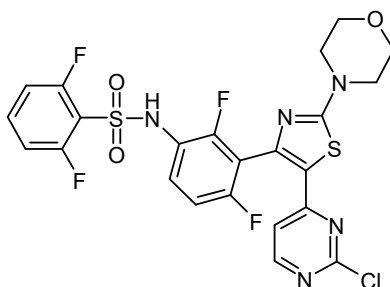
Etapa I: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0564] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,256 mmol) e NH_4OH (2,5 ml, 17,97 mmol) aquecida em um reator de microondas a 130 °C durante 30 min obteve-se o composto titular como um sólido amarelo claro (127 mg, 83 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,74 (br. s., 1 H), 7,90 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,46-7,58 (m, 4 H), 7,25 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H), 6,62 (br. s., 2 H), 5,61 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,69-3,74 (m, 4 H), 3,42-3,47 (m, 4 H). MS (ESI): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 106: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

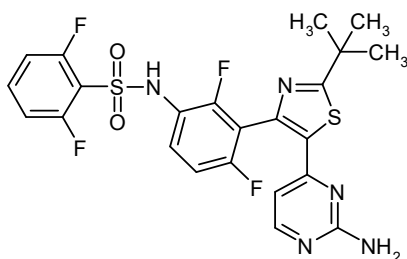


[0565] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluoroanilina (900 mg, 2,196 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (0,357 ml, 2,64 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A como um sólido amarelo claro (857mg, 66 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,89 (s, 1 H), 8,40 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,64-7,72 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,21-7,32 (m, 3 H), 6,55 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,70-3,74 (m, 4 H), 3,52-3,55 (m, 4 H). MS (ESI): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

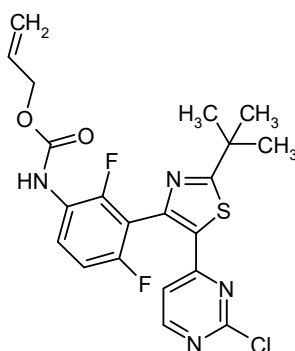
Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0566] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,256 mmol) e NH_4OH (2,5 ml, 17,97 mmol) aquecida no microondas a 130°C durante 15 min obteve-se o composto titular como um sólido amarelo claro (124 mg, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,85 (br. s., 1 H), 7,90 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,60-7,74 (m, 1 H), 7,49 (td, $J=8,7, 6,1$ Hz, 1 H), 7,16-7,34 (m, 3 H), 6,62 (s, 2 H), 5,63 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 3,67-3,74 (m, 4 H), 3,40-3,48 (m, 4 H). MS (ESI): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 107: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

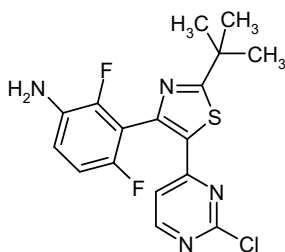


Etapa A: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0567] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6 usando {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (10 g, 27,2 mmol) NBS (5,08 g, 28,6 mmol) e 2,2-dimetilpropanotioamida (3,51 g, 29,9 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa A (2,15 g, 17 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,55 (br. s., 1 H), 8,67 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 5,89-6,01 (m, 1 H), 5,34 (d, $J=17,2$ Hz, 1 H), 5,22 (d, $J=10,4$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J=5,3$ Hz, 2 H), 1,45 (s, 9 H); MS (ESI): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

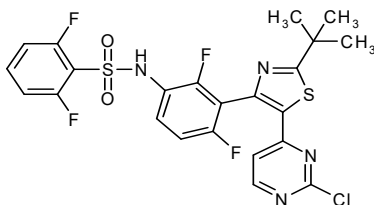
Etapa B: {3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}amina



[0568] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 13 usando {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (2,962 g, 6,37 mmol) (de bateladas compostas preparadas como descrito acima) obteve-se o composto titular da Etapa B (1,96 g, 81 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,67 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 6,88-7,02 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 1,45 (s, 9 H); MS (ESI): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-

2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

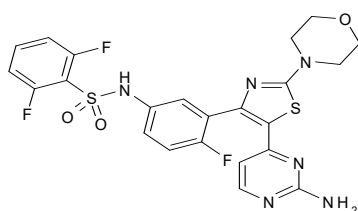


[0569] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}amina (500 mg, 1,313 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (0,214 ml, 1,575 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa C como um sólido amarelo claro (653 mg, 89 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,63 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,63-7,74 (m, 1 H), 7,52 (td, $J=8,7$, 6,0 Hz, 1 H), 7,17-7,35 (m, 3 H), 6,99 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H). MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

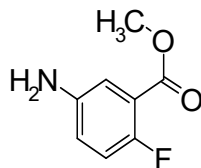
Etapa D: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0570] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,269 mmol) e NH_4OH (2,5 ml, 17,97 mmol) aquecida no microondas a 130°C durante 15 min obteve-se o composto titular como um sólido amarelo claro (135 mg, 89 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,86 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,44-7,59 (m, 1 H), 7,17-7,34 (m, 3 H), 6,79 (br. s., 2 H), 5,83 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H). MS (ESI): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 108: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

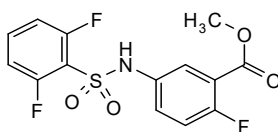


Etapa A: 5-amino-2-fluorobenzoato de metila



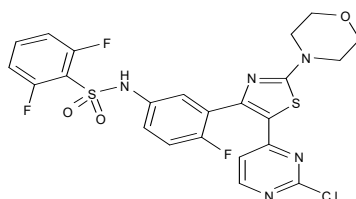
[0571] A uma solução de ácido 5-amino-2-fluorobenzoico (89,6 g, 577 mmol) em MeOH (1000 ml) adicionou-se dicloreto sulfuroso (82,4 g, 692 mmol) por gotejamento a 0 °C. Em seguida, a mistura foi aquecida em refluxo durante de um dia para o outro. O solvente foi removido. O resíduo foi diluído com EtOAc (1 l). Em seguida, o pH foi ajustado em torno de 9 adicionando-se progressivamente NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (500 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da etapa A (79,8 g, 81,8 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16-7,20 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51-3,70 (br, 2H).

Etapa B: 5-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino}-2-fluorobenzoato de metila



[0572] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 5, Etapa A usando 5-amino-2-fluorobenzoato de metila (10 g, 59,2 mmol) e cloreto de 2, 6-difluorobenzeno-1-sulfonila (13,2 g, 62,2 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa B (21g, 100 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58-7,60 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,10-7,15 (br, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,97-7,06 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

Etapa C: N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



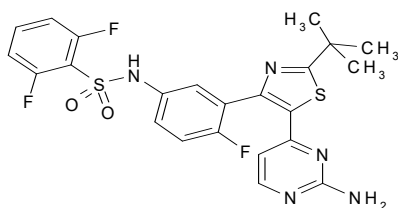
[0573] A uma solução de 5-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorobenzoato de metila (21 g, 60,8 mmol) em THF seco (250 ml) a -10 °C, adicionou-se LIHMDS (1M em THF, 213 mmol, 213 ml) por gotejamento e a solução foi deixada agitando durante 1 h a 0 °C. Uma solução de cloreto de pirimidina (9,3 g, 73 mmol) em THF (50 ml) foi então adicionada por gotejamento à solução de éster e base a 0 °C ao longo de 20 min. A solução foi deixada agitando 1 h à temperatura ambiente. TLC mostrou que a reação estava completa. A reação foi extinta por meio de adição de NH₄Cl aquoso saturado (200 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (100 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de coluna de flash em sílica-gel, enxaguando-se com DCM. Esta solução foi concentrada para se obter um sólido. O sólido laranja foi triturado com uma pequena quantidade de EtOAc e filtrado, enxaguando-se com dietil éter dando *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-4-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida (13 g, 50,5 %). *N*-(3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)acetil)-4-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida (13 g) foi diluído em DMA (150 ml). adicionou-se NBS (5,5 g, 30,7 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, adicionou-se 2-metilpropanotioamida (4,8 g, 33,8 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel

(DCM:éter de petróleo 2:1) dando o composto titular da Etapa C (7,5 g, 22 % de rendimento em 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,40-7,48 (br, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,51 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 4H), m/z (ES $^+$): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

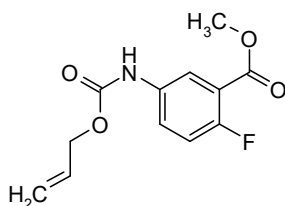
Etapa D: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0574] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,264 mmol) e NH_4OH (3 ml) aquecido a 120 °C em um reator de microondas durante 15 min, obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (67 mg, 0,122 mmol, 46,2 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,99 (s, 1 H), 7,78 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 4 H), 7,15 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 5,59 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 3,64 - 3,77 (m, 4 H), 3,40 - 3,47 (m, 4 H). m/z (ES $^+$): 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 109: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



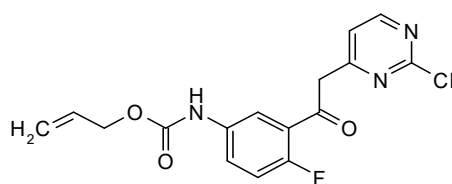
Etapa A: 2-fluoro-5-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino} benzoato de metila



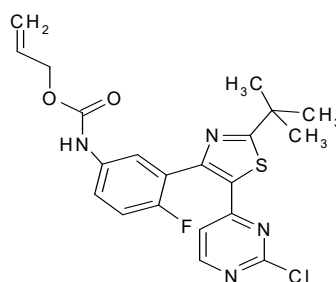
[0575] A uma solução de 5-amino-2-fluorobenzoato de metila (67 g, 396 mmol) em THF (400 ml), adicionou-se NaHCO_3 saturado (1200 ml).

Em seguida, adicionou-se cloridocarbonato de 2-propen-1-ila (57 g, 476 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi extraída com EtOAc (500 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida dando o composto titular da Etapa A (102 g, 100 % de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,75-7,78 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 5,83-5,97), 5,83-5,97 (m, 1H), 5,17-7,35 (m, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 3,85 (s, 1H).

Etapa B: {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-4-fluorofenil} carbamato de 2-propen-1-ila

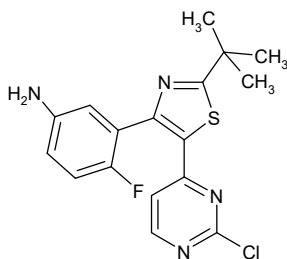


[0576] Usando interações múltiplas de um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 11 usando 2-fluoro-5-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino}benzoato de metila (104 g, 411 mmol) e 2-cloro-4-metilpirimidina (59 g, 493 mmol), obteve-se o composto titular da Etapa B (100 g, 69,9 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,67-13,75 (br, 1H), 8,50-8,53 (m, 0,3 H), 8,31-8,38 (m, 1H), 7,50-7,82 (m, 2,6 H), 6,56-7,20 (m, 3,5H), 6,20-6,25 (m, 1H), 5,82-6,01 (1,3 H), 5,20-5,40 (m, 2,6 H), 4,50-4,61 (m, 2,6H), 4,31-4,41 (m, 0,9 H). Etapa C: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



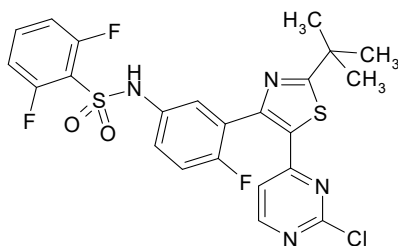
[0577] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6 usando {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-4-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (20 g, 57,3 mmol), NBS (10,2 g, 57,3 mmol) e 2-metilpropanotioamida (7,4 g, 63 mmol) obteve-se o composto titular da Etapa C (11 g, 44,9 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90-9,98 (br, 1H), 8,61 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 5,90-6,05 (m, 1H), 5,20-5,40 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa D: 3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluoroanilina



[0578] A uma solução de {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (11 g, 24,6 mmol) em DCM (200 ml), adicionou-se HOAc (3,6 g, 59,2 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (345 mg, 0,5 mmol). Em seguida, adicionou-se à mistura hidreto de tri-*n*-butil estanho (8,6 g, 29,6 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi extinta por meio de adição lenta de NaHCO $_3$ saturado (100 ml). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura sucessivamente, secadas sobre Na $_2$ SO $_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida e lavadas com éter de petróleo (200 ml) dando o produto bruto, 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluoroanilina (7,62 g, 85,3 % de rendimento), 7,4 g de que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa E: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

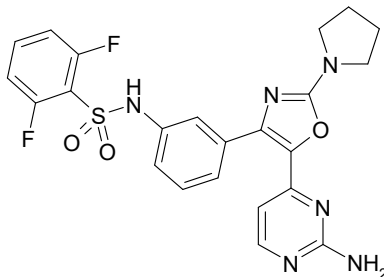


[0579] A uma solução de 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluoroanilina (7,4 g, 20,4 mmol) em DCM (200 ml) adicionou-se piridina (4,85 g, 61,3 mmol) e isto foi resfriado a 0 °C. Adicionou-se à mistura cloreto de 2,6-difluorobenzeno-1-sulfonila (4,76 g, 22,5 mmol) em DCM (10 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a reação foi lavada com água (200 ml), e extraída com DCM (2 x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida dando o produto bruto, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo:EtOAc a 5:1) dando o composto titular da Etapa E (2,3 g, 7,2 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,56 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,62-7,75 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 6,92 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H). *m/z* (ES⁺): 539 [M+H]⁺.

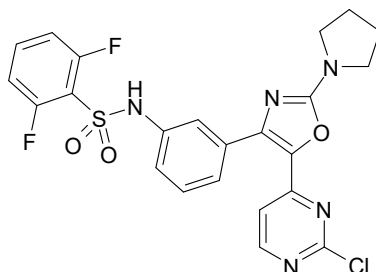
Etapa F: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0580] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-4-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,278 mmol) e NH₄OH (3 ml) isto foi aquecido em um reator de microondas a 120 °C durante 20 min o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (135 mg, 0,260 mmol, 93 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,01 (br. s., 1 H), 7,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,54 - 7,76 (m, 1 H), 7,10 - 7,30 (m, 5 H), 6,71 (s, 2 H), 5,81 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 1,36 (s, 9 H). *m/z* (ES⁺): 520 [M+H]⁺.

Exemplo 110: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



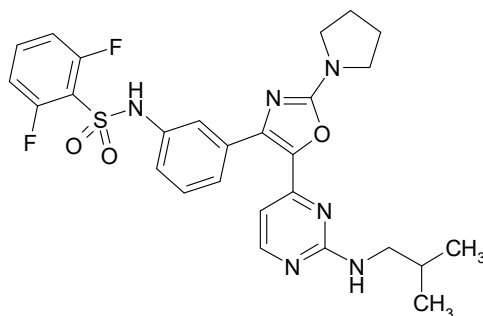
[0581] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 6 usando *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (2,0 g, 4,72 mmol, NBS (0,924 g, 5,19 mmol) e 1-pirrolidinocarboxamida (1,077 g, 9,44 mmol) aquecido a 90 °C durante 24 h o composto titular da Etapa A foi obtido como um sólido laranja (0,980 g). MS-ESI *m/z* 518 (*M*+*H*).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0582] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 21 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,100 g, 0,193 mmol) e NH₄OH (2 ml) aquecida em um reator de microondas at 120 °C durante 10 min o composto titular foi obtido como um sólido amarelo (0,010g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H), 7,86 - 8,02 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,31 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,10 - 7,26 (m, 3 H), 6,50 - 6,60 (m, 3 H), 3,50

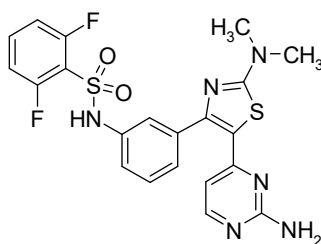
(t, J=6,4 Hz, 4 H), 1,88 - 1,99 (m, 4 H). MS-ESI m/z 499 (M+H).

Exemplo 111: 2,6-Difluoro-N-{3-[5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



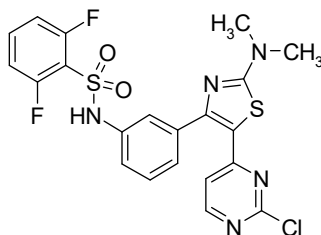
[0583] Em um frasco de 8 ml, *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1-pirrolidinil)-1,3-oxazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,100 g, 0,193 mmol) foi recolhido em isobutilamina (2 ml) dando uma solução amarela. O frasco foi tampado e aquecido a 45 °C durante 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado via HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18). Frações desejadas foram diluídas com EtOAc e lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado, secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido dando composto titular como um sólido amarelo (0,074g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,18 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 7,24 (t, J=9,1 Hz, 3 H), 7,14 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,97 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 3,52 (t, J=6,3 Hz, 4 H), 2,76 - 2,90 (m, 1 H), 1,92 - 2,01 (m, 4 H), 0,55 - 0,94 (m, 6 H). MS-ESI m/z 555 (M+H).

Exemplo 112: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapa A: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-

il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



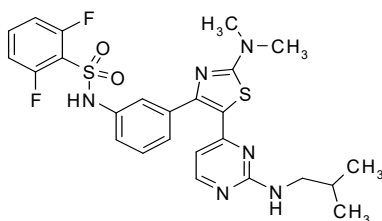
[0584] A *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (2,0 g, 4,72 mmol) em 25 ml de DMA adicionou-se NBS (0,88 g, 4,95 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionou-se *N,N*-dimetiltiouréia (0,6 g, 5,66 mmol) e a mistura foi aquecida a 40 °C de um dia para o outro. A mistura foi despejada em 300 ml de água gelada e o produto bruto foi recolhido por filtração. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia de flash dando o composto titular da Etapa A (0,6 g, 1,18 mmol, 25 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,09 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 7,37 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,22 (ddd, *J*=17,3, 8,5, 8,2 Hz, 5 H), 6,47 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 3,12 (s, 6 H).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0585] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol) foi recolhido em 2 ml de NH₄OH (aq) a 30 % e aquecido a 140 °C durante 20 min em um reator de microondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo recolhido em EtOAc e lavado com 2 ml de HCl 0,1 N (aq). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e evaporada sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia de flash (de 0 a 40 % de EtOAc/DCM) deu o composto titular (30 mg, 0,061 mmol, 31 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,09 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 5,68 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H),

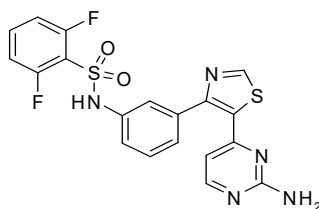
3,03 (s, 6 H)). MS (ESI): 489 [M+H]⁺.

Exemplo 113: N-[3-(2-(Dimetilamino)-5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida

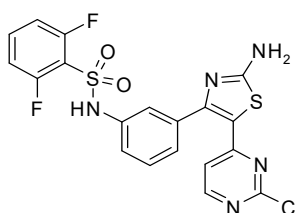


[0586] N-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol) foi recolhido em 2 ml de isobutilamina e aquecido a 35 °C de um dia para o outro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo recolhido em EtOAc e lavado com 2 ml de HCl 0,1 N (aq). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e evaporada dando o composto titular (36 mg, 0,066 mmol, 33,6 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ □ ppm 11,01 (s, 1 H), 7,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, *J*=14,6, 8,4, 6,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,18- 7,28 (m, 4 H), 7,12 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 3,06 (s, 6 H), 3,02 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 1,82 (dt, *J*=13,4, 6,7 Hz, 1 H), 0,86 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H). MS (ESI): 545 [M+H]⁺.

Exemplo 114: N-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

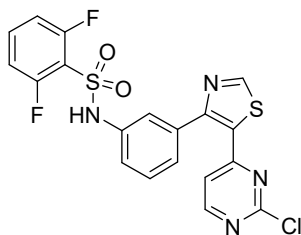


Etapa A: N-{3-[2-Amino-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0587] A *N*-{3-[(*Z*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (2,0 g, 4,72 mmol) em 40 ml de DMA adicionou-se NBS (0,88 g, 4,95 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionou-se tiouréia (0,36 g, 4,72 mmol) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 1 h. A mistura foi despejada em 300 ml de água gelada e o produto foi recolhido por meio de filtração. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia de flash dando o composto titular da Etapa A (1,61 g, 3,35 mmol, 67,5 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,05 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 5 H), 6,52 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H).

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

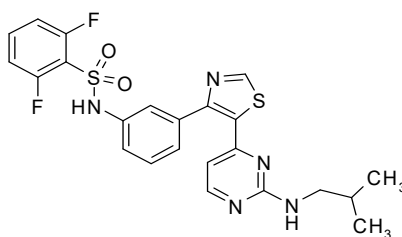


[0588] A *N*-{3-[2-amino-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il] fenil}-2,6-difluorobenzeno sulfonamida (0,8 g, 1,67 mmol) em 10 ml de THF adicionou-se nitrito de *t*-butila (0,4 ml, 4 mmol) por meio de seringa. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se mais nitrito de *t*-butial (0,2 ml, 2 mmol) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 1 h. A mistura foi resfriada, diluída com 100 ml de EtOAc, lavada com 20 ml de água, filtrada através de papel Whatman 1 PS (separador de fase) e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia de flash dando o composto titular da Etapa B (0,53 g, 1,14 mmol, 65 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,07 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,55 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 5 H), 7,03 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H).

Etapa C: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0589] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol) foi recolhido em 2 ml de NH_4OH e aquecido a 140 °C durante 20 min em um reator de microondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi recolhido em EtOAc e lavado com 2 ml de HCl 0,1 N (aq). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia ISCO (de 0 a 50 % de EtOAc em DCM) deu o composto titular (62 mg, 0,139 mmol, 64,7 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,00 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 7,94 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,32 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 5 H), 6,78 (s, 2 H), 5,99 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H). MS (ESI): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

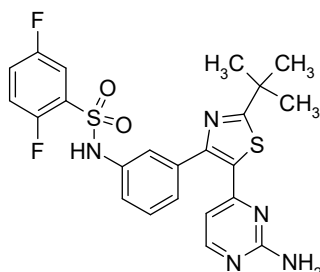
Exemplo 115: 2,6-Difluoro-*N*-[3-(5-{2-[(2-metilpropil) amino]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]benzenossulfonamida



[0590] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol) foi recolhido em 2 ml de isobutilamina e aquecido a 35 °C de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo recolhido em EtOAc e lavado com 2 ml de HCl 0,1 N (aq). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e evaporada dando o composto titular (65 mg, 0,130 mmol), 60,2 % de rendimento) como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,00 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 7,98 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,37 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,31 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 4 H), 5,93 - 6,05 (m, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 0,82 (d, $J=6,6$

Hz, 6 H). MS (ESI): 501 [M+H]⁺.

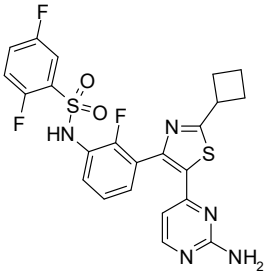
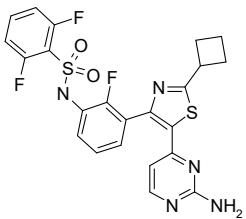
Exemplo 116: *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

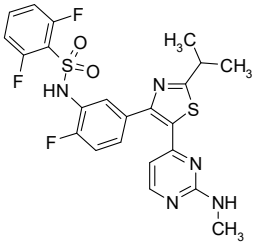
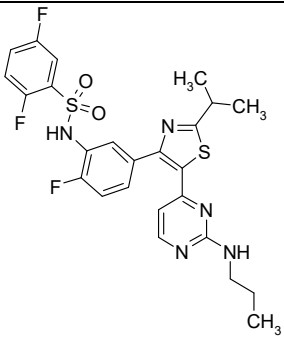


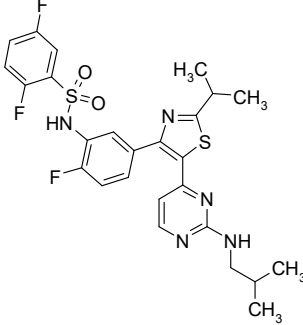
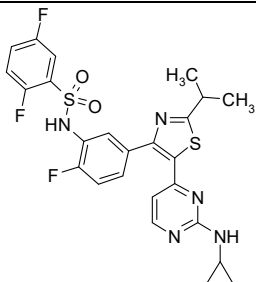
[0591] Uma suspensão de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,288 mmol) e amônia 2M em isopropanol (8,0 ml, 16,0 mmol) foi aquecida em um tubo fechado hermeticamente a 100 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi evaporada sobre sílica-gel e cromatografada (de 10 a 100 % de uma proporção a 1:9 de MeOH:EtOAc em DCM). O composto titular foi recuperado como um sólido bege (38 mg, 25 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,89 (s, 1 H), 7,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,41 - 7,68 (m, 3 H), 7,31 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,17 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H), 6,74 (s, 2 H), 6,01 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 1,38 (s, 9 H). MS (ESI): 502,1 [M+H]⁺.

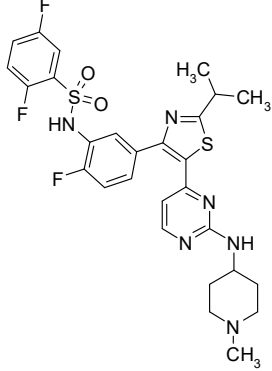
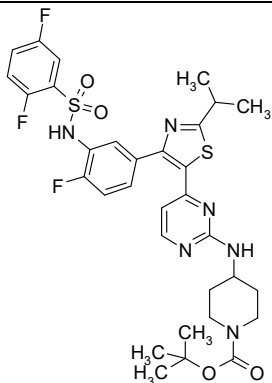
Exemplos 117-217

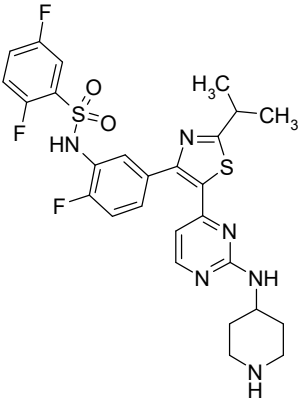
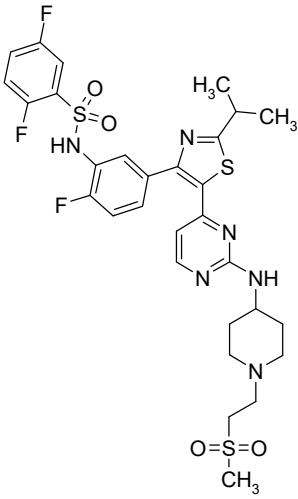
[0592] Os compostos a seguir foram preparados usando-se método análogo àqueles descritos acima.

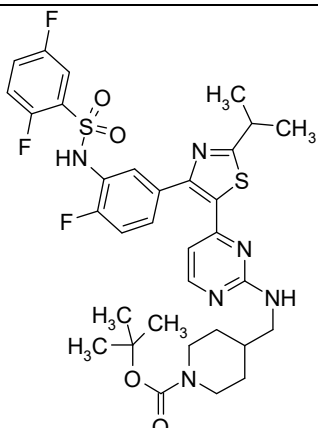
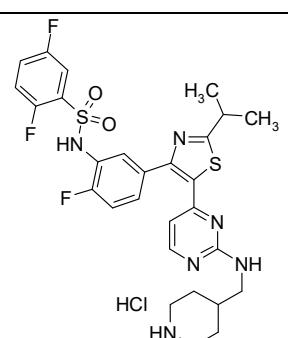
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
117		518 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,95 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,47 - 7,66 (m, 2 H) 7,04 - 7,44 (m, 5 H) 6,06 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 4,92 - 5,08 (m, 2 H) 3,82 (quin, J=8,4 Hz, 1 H) 2,25 - 2,55 (m, 4 H) 1,87 - 2,16 (m, 2 H)
118		518 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,95 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,70 (t, J=7,2 Hz, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 2 H) 7,27 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 6,94 (t, J=8,9 Hz, 2 H) 6,09 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 4,99 (br. s., 2 H) 3,82 (quin, J=8,6 Hz, 1 H) 2,26 - 2,55 (m, 1 H) 1,86 - 2,14 (m, 2 H)

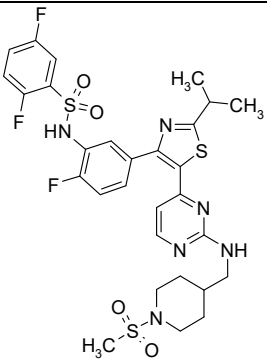
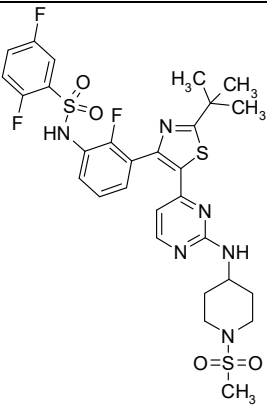
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
119		520 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,87 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 7,61 - 7,74 (m, 1 H) 7,29 - 7,47 (m, 2 H) 7,10 - 7,30 (m, 4 H) 6,14 (br. s., 1 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 2,69 (br. s., 3 H) 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6 H)
120		548 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H) 8,07 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 7,42 - 7,62 (m, 3 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,25 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 6,25 (br. s., 1 H) 3,27 (quin, J=6,9 Hz, 1 H) 3,16 (br. s., 2 H) 1,38 - 1,58 (m, 2 H) 1,32 (d, J=7,0 Hz, 6 H) 0,83 (t, J=7,2 Hz, 3 H)

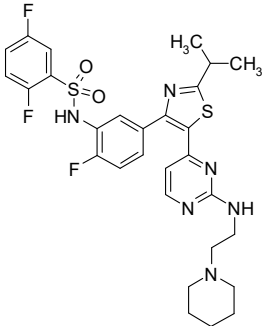
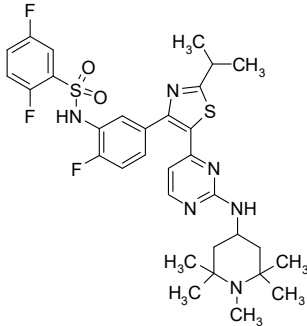
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
121		562 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H) 8,07 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 7,42 - 7,62 (m, 3 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,25 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 6,26 (br. s., 1 H) 3,27 (quin, J=6,9 Hz, 1 H) 3,02 (br. s., 2 H) 1,79 (br. s., 1 H) 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 0,83 (d, 6 H)
122		546 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,74 (s, 1 H) 8,08 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,40 - 7,62 (m, 5 H) 7,36 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 7,23 (t, J=9,6 Hz, 1 H) 6,21 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 2,62 (br. s., 1 H) 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 0,58 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 0,42 (br. s., 2 H)

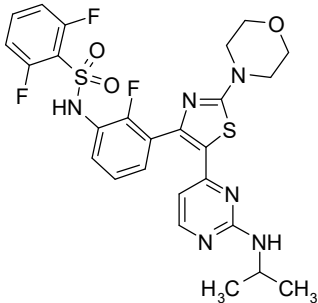
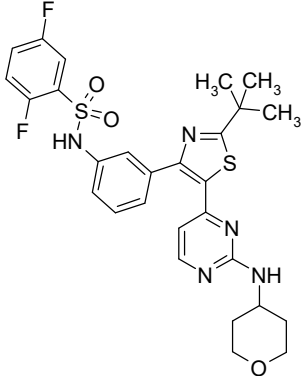
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
123		603 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,09 (s, 1 H) 7,96 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 7,16 - 7,37 (m, 4H) 6,96 (dd, J=10,1, 9,0 Hz, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 3,04 - 3,26 (m, 4 H) 2,67 (br. s., 2 H) 2,53 (br. s., 4 H) 1,81 - 1,99 (m, 2 H) 1,61 (br. s., 2 H) 1,30 (d, J=6,8 Hz, 6 H)
124		689 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,01 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,45 (td, J=4,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,31 (td, J=5,4, 2,4 Hz, 1 H) 7,10 - 7,28 (m, 3 H) 7,03 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 6,21 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,08 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 3,83 - 4,15 (m, 3 H) 3,29 (quin, J=6,9 Hz, 1 H) 2,84 - 3,01 (m, 2 H) 2,00 (d, J=10,3 Hz, 2 H) 1,56 (br. s., 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,41 (d, J=7,0 Hz, 6 H)

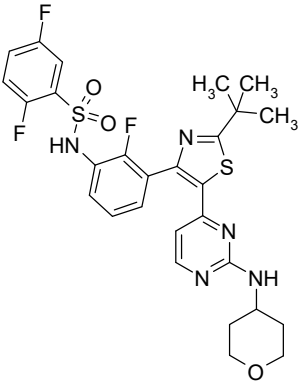
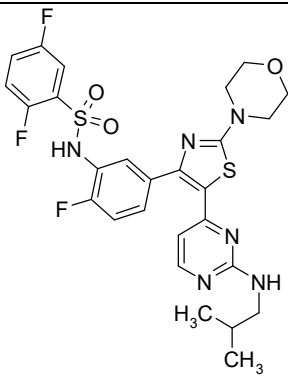
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
125		589 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,23 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,19 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,11 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 6,89 (dd, J=11,1, 8,3 Hz, 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 3,82 (br. s., 1 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 2,92 (dd, J=11,5, 10,8 Hz, 2 H) 1,95 (d, J=11,5 Hz, 2 H) 1,49 - 1,71 (m, 2 H) 1,30 (d, J=7,0 Hz, 6 H)
126		695 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,04 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 4 H) 7,13 - 7,37 (m, 4 H) 6,05 - 6,26 (m, 1 H) 3,33 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,14 - 3,25 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 2,62 - 2,77 (m, 2 H) 2,05 (br. s., 2 H) 1,78 (br. s., 2 H) 1,31 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 1,04 (t, J=7,0 Hz, 2 H)

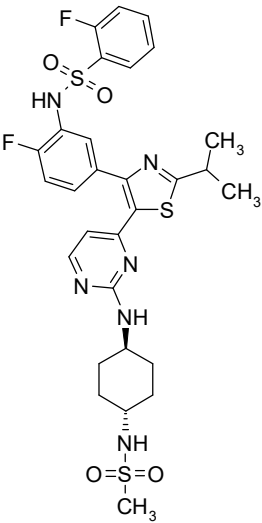
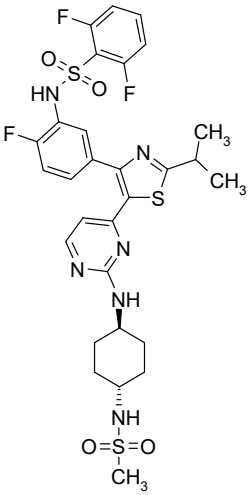
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
127		703 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,00 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=5,2, 3,2 Hz, 1 H) 7,10 - 7,28 (m, J=9,0, 9,0, 4,8, 4,6 Hz, 1 H) 7,02 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,35 (br. s., 1 H) 4,11 (br. s., 2 H) 3,24 - 3,39 (m, 3 H) 2,69 (br. s., 2 H) 1,74 (d, J=10,8 Hz, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 15 H) 1,05 - 1,28 (m, 2 H)
128		603 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,83 (s, 1 H) 8,11 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,44 - 7,68 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,31 (dd, J=9,6, 8,8 Hz, 1 H) 3,19 - 3,36 (m, 2 H) 2,82 (br. s., 3 H) 1,80 (br. s., 3 H) 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6 H) 1,24 - 1,34 (m, 1 H)

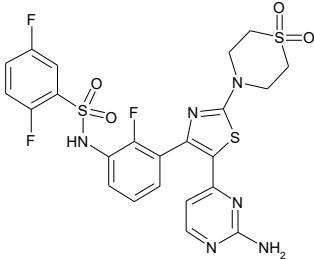
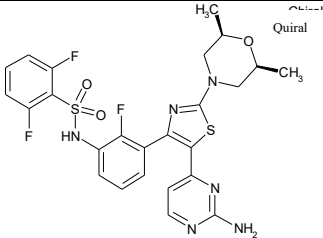
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
129		681 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,81 (s, 1 H) 8,10 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,34 - 7,68 (m, 6 H) 7,28 (t, J=9,4 Hz, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 1 H) 3,43 - 3,63 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,03 - 3,23 (m, 2 H) 2,82 (s, 4 H) 2,63 (t, J=11,8 Hz, 2 H) 1,69 (d, J=12,0 Hz, 2 H) 1,37 (d, J=1,6 Hz, 6 H) 1,03 - 1,30 (m, 2 H)
130		681 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 7,21 - 7,62 (m, 7 H) 5,69 - 6,27 (m, 1 H) 3,64 - 3,98 (m, 1 H) 3,42 - 3,64 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,59 - 2,87 (m, 2 H) 1,66 - 2,04 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,30 - 1,65 (m, 2 H)

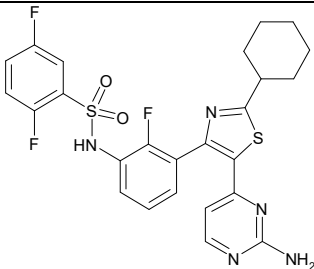
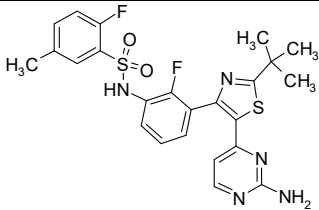
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
131		617 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,96 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,04 - 7,39 (m, 6 H) 6,97 (t, J=9,4 Hz, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 6,18 (br. s., 1 H) 3,04 - 3,67 (m, 3 H) 2,52 - 2,93 (m, 4 H) 2,16 - 2,39 (m, 2 H) 1,36 - 1,68 (m, 6 H) 1,30 (d, 6 H)
132		659 [ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,85 (br. s., 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=7,1, 4,8 Hz, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 6,88 (dd, J=10,9, 8,7 Hz, 1 H) 6,48 - 6,64 (m, 1 H) 6,01 - 6,14 (m, 2 H) 4,02 (br. s., 1 H) 3,01 - 3,23 (m, 1 H) 2,06 - 2,21 (m, 5 H) 1,69 - 1,84 (m, 1 H) 1,65 (dd, J=12,0, 2,8 Hz, 2 H) 1,28 (d, J=6,8 Hz, 4 H) 1,18 (t, J=12,2 Hz, 2 H) 0,96 - 1,10 (m, 14 H) 0,92 (s, 6 H)

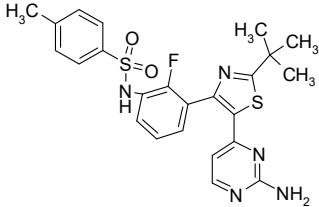
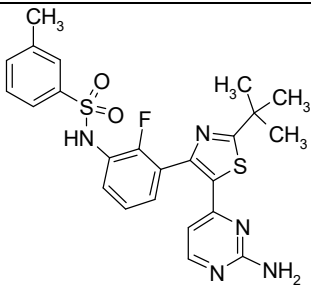
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
136		591[ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,32 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 7,95 (br. s., 1 H) 7,68 (dt, J=10,0, 3,6 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=14,2, 2,4 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 2 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 5,89 (d, J=6,2 Hz, 1 H) 4,08 (quin, J=6,6 Hz, 1 H) 3,79 (t, J=4,7 Hz, 5 H) 3,62 (t, J=4,5 Hz, 4 H) 1,27 (d, J=6,4 Hz, 6 H)
137		586[ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,90 (s, 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 7,36 - 7,67 (m, 4 H) 7,29 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,05 - 7,24 (m, 2 H) 5,82 - 6,41 (m, 1 H) 3,62 - 3,96 (m, 2 H) 3,09 - 3,41 (m, 3 H) 1,59 - 1,85 (m, 2 H) 1,39 - 1,56 (m, 1 H) 1,37 (s, 9 H)

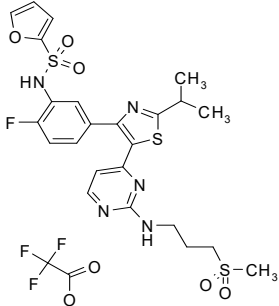
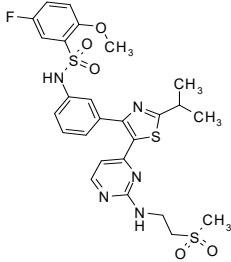
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
138		604[ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,74 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,74 (m, 6 H) 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 5,67 - 6,36 (m, 1 H) 3,66 - 3,92 (m, 2 H) 3,10 - 3,37 (m, 3 H) 1,68 (br. s., 2 H) 1,38 - 1,54 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H)
139		605[ES ⁺]	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,84 (br. s., 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 7,63 - 8,01 (m, 4 H) 7,43 - 7,63 (m, 2 H) 7,14 - 7,43 (m, 2 H) 6,07 (br. s., 1 H) 3,58 - 3,77 (m, 4 H) 3,39 - 3,56 (m, 2 H) 2,98 - 3,19 (m, 1 H) 2,33 - 2,50 (m, 4 H) 1,71 - 1,91 (m, 1 H) 0,87 (d, J=6,6 Hz, 6 H)

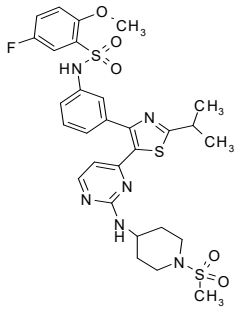
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
140		663	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,50 (s, 1 H), 8,11 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,22 - 7,42 (m, 3 H), 7,01 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,11 - 6,27 (m, 1 H), 3,53 - 4,01 (m, 4 H), 3,26 - 3,35 (m, 1 H), 3,09 (dt, J=3,3, 1,6 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,92 (d, J=10,6 Hz, 4 H), 1,19 - 1,42 (m, 8 H).
141		681	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,94 (br. s., 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,16 - 7,51 (m, 4 H), 7,02 (td, J=2,8, 0,7 Hz, 1 H), 6,07 - 6,33 (m, 1 H), 3,60 - 4,11 (m, 6 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 3,03 - 3,17 (m, 1 H), 2,92 (br. s., 3 H), 1,76 - 2,09 (m, 3 H), 1,13 - 1,48 (m, 8 H).

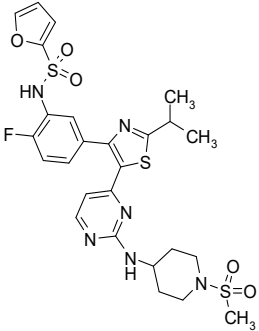
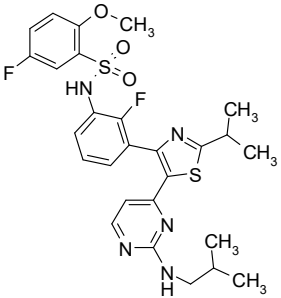
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
142		597	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (br. s., 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,42 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,33 (t, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 5,68 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 3,97 (br. s., 4 H), 3,29 (br. s., 4 H)
143		577	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,88 (br. s., 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 1 H), 7,42 (td, <i>J</i> =7,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,34 (m, 4 H), 6,54 (br. s., 2 H), 5,63 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 3,77 (d, <i>J</i> =12,1 Hz, 2 H), 3,61 - 3,72 (m, 2 H), 2,73 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2 H), 1,14 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 6 H)

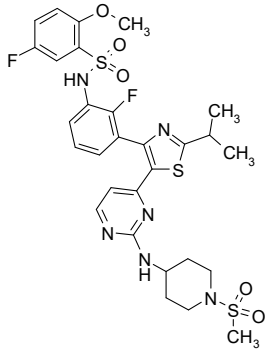
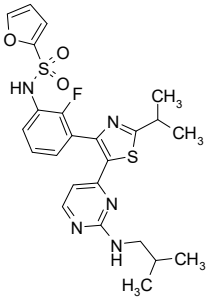
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
144		546	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 7,97 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,64 (m, 3 H), 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 5,84 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 2,98 (tt, <i>J</i> =11,0, 3,4 Hz, 1 H), 2,07 (d, <i>J</i> =10,8 Hz, 2 H), 1,72 - 1,84 (m, 2 H), 1,67 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 1 H), 1,32 - 1,56 (m, 5 H)
145		516	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,51 (1 H, s) 7,96 (1 H, d, <i>J</i> =5,13 Hz) 7,52 (1 H, d, <i>J</i> =6,41 Hz) 7,44 - 7,50 (1 H, m) 7,41 (1 H, t, <i>J</i> =7,60 Hz) 7,33 (1 H, t, <i>J</i> =6,23 Hz) 7,22 - 7,29 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,86 (1 H, d, <i>J</i> =5,13 Hz) 2,29 (3 H, s) 1,40 (9 H, s)

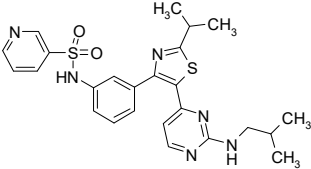
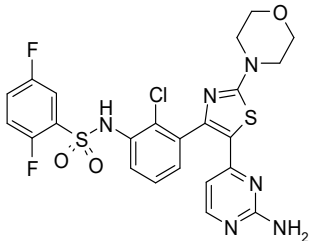
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
146		498	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,23 (1 H, s) 7,95 (1 H, d, <i>J</i> =5,31 Hz) 7,61 (2 H, m, <i>J</i> =8,06 Hz) 7,43 (1 H, td, <i>J</i> =7,37, 1,92 Hz) 7,33 (2 H, m, <i>J</i> =8,06 Hz) 7,18 - 7,30 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,78 (1 H, d, <i>J</i> =5,13 Hz) 2,32 (3 H, s) 1,39 (9 H, s)
147		498	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,26 (1 H, s) 7,96 (1 H, d, <i>J</i> =5,31 Hz) 7,49 - 7,60 (2 H, m) 7,36 - 7,47 (3 H, m) 7,17 - 7,33 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,84 (1 H, d, <i>J</i> =5,13 Hz) 2,32 (3 H, s) 1,40 (9 H, s)

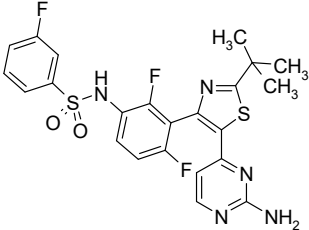
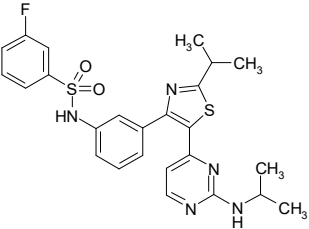
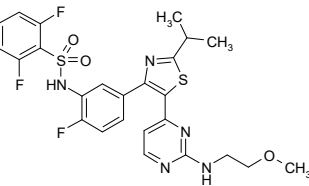
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
148		580 base livre	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,59 (s, 1 H) 8,10 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H) 7,82 - 7,99 (m, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 7,26 (t, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H) 6,97 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1 H) 6,57 (dd, <i>J</i> =3,3, 1,60 Hz, 1 H) 6,14 - 6,25 (m, 1 H) 3,17 - 3,44 (m, 3 H) 3,03 - 3,17 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 1,80 - 1,97 (m, 2 H) 1,32 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
149		606	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,33 (s, 1 H) 8,03 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 7,39 - 7,56 (m, 3 H) 7,28 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 7,04 - 7,26 (m, 4 H) 6,06 (dd, <i>J</i> =2,5, 1,45 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,54 - 3,75 (m, 2 H) 3,38 (s, 2 H) 3,22 - 3,31 (m, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)

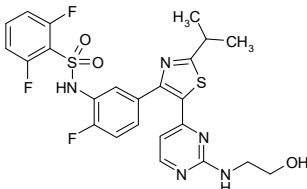
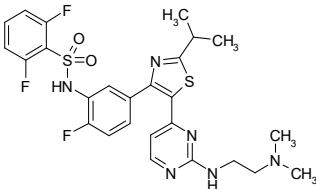
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
150		661	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,28 (s, 1 H) 7,98 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 7,23-7,30 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,06 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 5,85 - 6,18 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,47 (d, <i>J</i> =10,7 Hz, 2 H) 3,24 - 3,25 (m, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 2,83 (s, 3 H) 2,69 - 2,82 (m, 2 H) 1,78 - 1,93 (m, 2 H) 1,40 - 1,57 (m, 2 H) 1,31 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

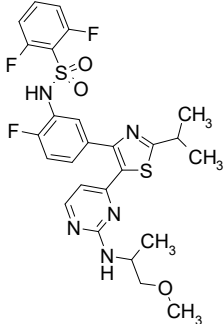
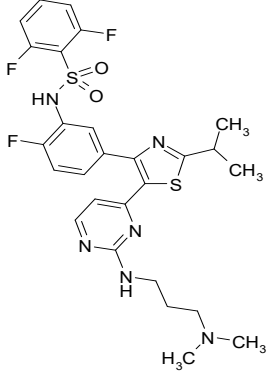
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
151		621	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,60 (s, 1 H) 8,12 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,14 - 7,44 (m, 4H) 6,96 (d, <i>J</i> =3,2 Hz, 1 H) 6,57 (dd, <i>J</i> =3,0, 1,46 Hz, 1 H) 6,07 - 6,36 (m, 1 H) 3,53 - 3,88 (m, 1 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 3,17 - 3,25 (m, 1 H) 2,63 - 2,86 (m, 5 H) 1,85 (ddd, <i>J</i> =4,7, 2,2, 1,0 Hz, 2 H) 1,42 - 1,60 (m, 2H) 1,32 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
152		574	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,04 (s, 1 H) 7,91 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,27 (t, <i>J</i> =6,0 Hz, 1 H) 7,05 - 7,26 (m, 3 H) 5,64 - 5,86 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 1 H) 2,78 - 3,12 (m, 2 H) 1,66 - 1,85 (m, 1 H) 1,30 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H) 0,75 - 0,87 (m, 6 H)

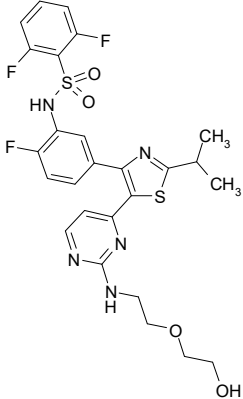
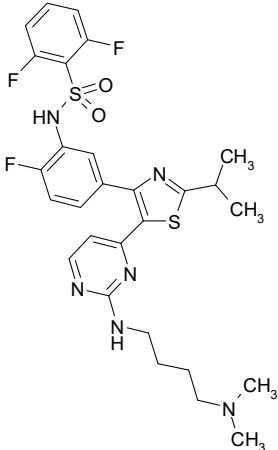
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
153		679	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,09 (s, 1 H) 8,00 (br. s., 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,35 (t, <i>J</i> =6,9Hz, 1 H) 7,10 - 7,32 (m, 4 H) 5,70 - 6,09 (m, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 3 H) 3,48 (dd, <i>J</i> =1,7, 1,1 Hz, 3 H) 3,26 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 2,64 - 2,82 (m, 2 H) 1,74 - 1,95 (m, 2 H) 1,39 - 1,59 (m, 2 H) 1,32 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
154		516	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,59 (s, 1 H) 8,06 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 3H) 7,24 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H) 7,04 (d, <i>J</i> =3,2 Hz, 1 H) 6,56 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,7 Hz, 1 H) 5,77 - 6,01 (m, 1 H) 3,22- 3,27 (m, 1 H) 2,83 - 3,12 (m, 2 H) 1,64 - 1,95 (m, 1 H) 1,33 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H) 0,74 - 0,91 (m, 6 H)

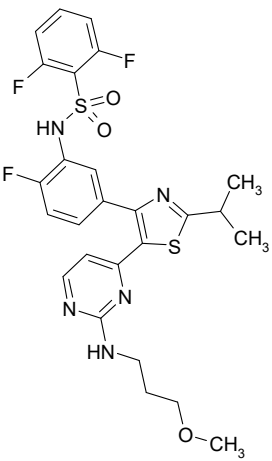
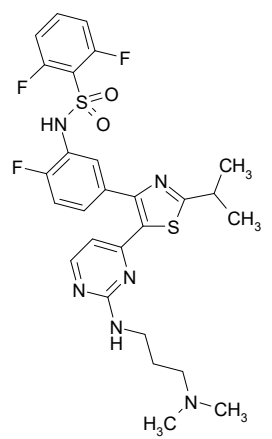
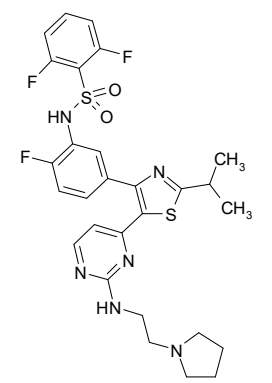
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
155		509	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,56 (s, 1 H) 8,83 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H) 8,74 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,0 Hz, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 1 H) 7,98 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 7,56 (dd, <i>J</i> =8,1, 4,9 Hz, 1 H) 7,25 - 7,38 (m, 2 H) 7,04 - 7,25 (m, 3 H) 5,91 - 6,05 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 2,87 - 3,11 (m, 2 H) 1,65 - 1,86 (m, 1 H) 1,22 - 1,38 (m, 6H) 0,71 - 0,89 (m, 6 H)
156		565	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (br. s., 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 3 H), 7,47 - 7,52 (m, 3 H), 7,39 (dd, <i>J</i> =5,8, 3,5 Hz, 1 H), 5,60 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 4 H), 3,55 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 4 H)

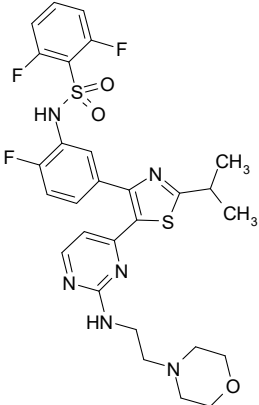
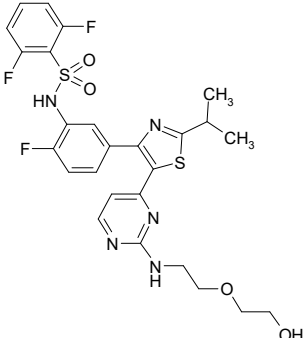
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
157		520	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,43 (s, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,37 - 7,67 (m, 5 H), 7,23 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 6,77 (br. s., 2 H), 5,82 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 1,37 (s, 9 H).
158		512,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,47 (s, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,58 (m, 4 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 7,15 - 7,18 (m, 4 H), 7,08 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 3,93 (bs, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 1,30 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H), 1,09 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 6 H)
159		564,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1 H), 7,60 (bs, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,06 - 7,21 (m, 5 H), 6,12 (s, 1 H), 3,34 - 3,41 (m, 4 H), 3,22 - 3,26 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

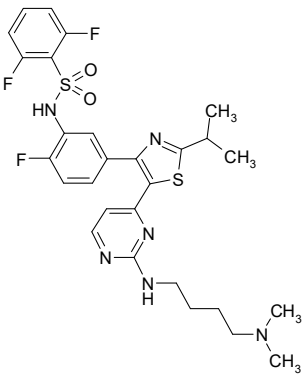
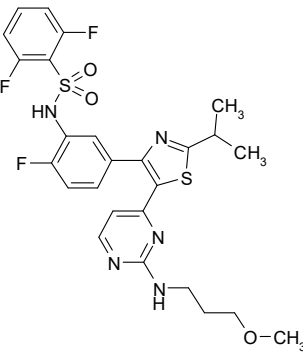
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
160		550,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,05 - 7,25 (m, 5 H), 6,14 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 3,51 (bs, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)
161		577,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,00 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,22 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 2,85 (bs, 2 H), 2,53 (s, 6 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

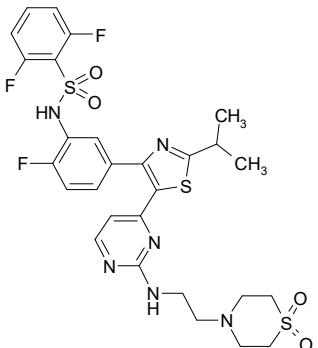
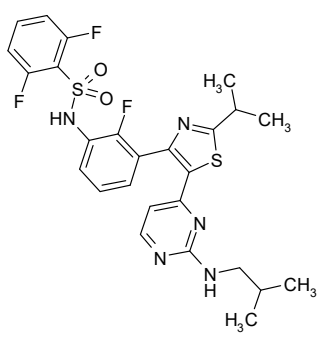
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
162		578,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,72 (t, <i>J</i> =4,4 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 3 H), 7,11 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 3,38 - 3,41 (m, 1 H), 3,27 - 3,31 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H), 1,12 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H)
163		591,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,40 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 6,92 - 7,05 (m, 4 H), 6,28 (bs, 1 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 2,84 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H), 2,60 (s, 6 H), 1,76 (bs, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

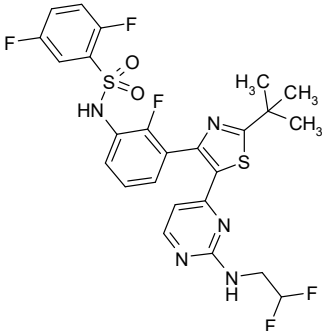
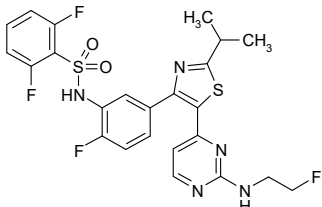
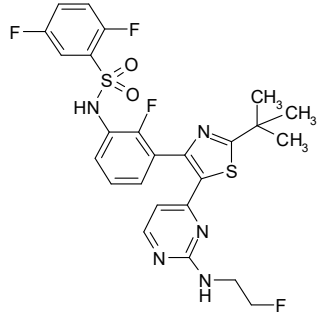
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
166		594,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 1 H), 4,62 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 3,41 - 3,54 (m, 8 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H)
167		605,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,98 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 6,93 - 7,02 (m, 3 H), 6,80 (bs, 1 H), 6,22 (bs, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,19 (bs, 4 H), 2,84 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 1,56 (bs, 2 H), 1,49 (bs, 2 H), 1,35 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)

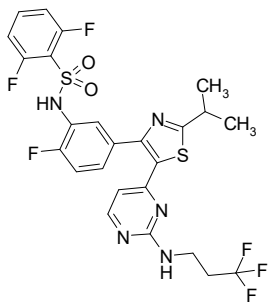
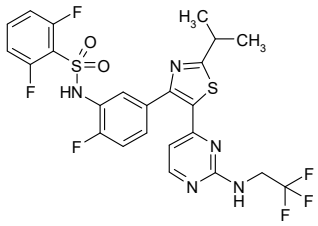
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
168		578,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,67 (t, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =2,1, 7,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 5 H), 6,17 (s, 1 H), 3,25 - 3,38 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 1,75 (t, <i>J</i> =6,6 Hz, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)
169		591,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,40 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 6,92 - 7,05 (m, 4 H), 6,28 (bs, 1 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 2,84 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H), 2,60 (s, 6 H), 1,76 (bs, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
170		603,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,01 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,24 (bs, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 1,85 (s, 4 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)

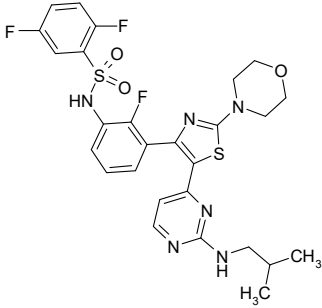
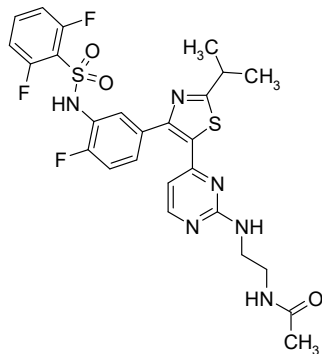
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
171		619,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,05 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 5 H), 7,13 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,58 (t, <i>J</i> =4,3 Hz, 4 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 2,47 (s, 4 H), 1,36 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)
172		594,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 1 H), 4,62 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 3,41 - 3,54 (m, 8 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H)

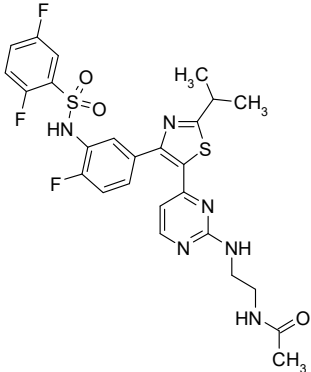
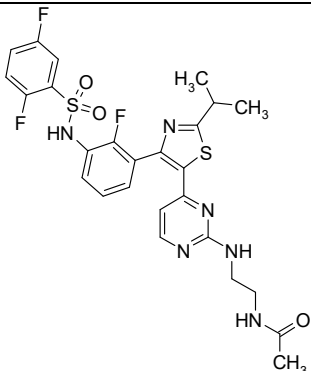
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
173		605,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,98 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 6,93 - 7,02 (m, 3 H), 6,80 (bs, 1 H), 6,22 (bs, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,19 (bs, 4 H), 2,84 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 1,56 (bs, 2 H), 1,49 (bs, 2 H), 1,35 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)
174		578,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,67 (t, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =2,1, 7,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 5 H), 6,17 (s, 1 H), 3,25 - 3,38 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 1,75 (t, <i>J</i> =6,6 Hz, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)

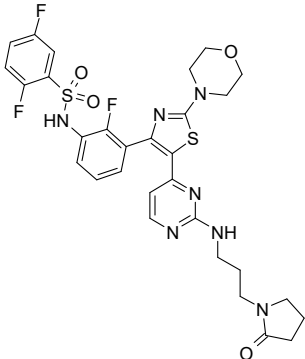
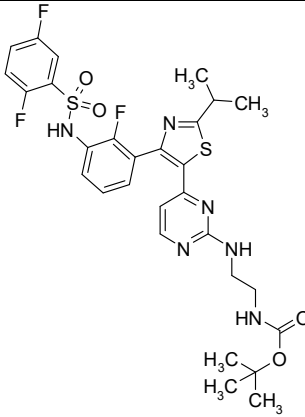
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
175		667,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,94 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 7,66 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 5 H), 6,19 (s, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,96 (s, 4 H), 2,65 (t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
176		562,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,67 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,42 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,36 (m, 5 H), 5,92 (bs, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 3,05 (bs, 1 H), 2,96 (bs, 1 H), 1,81 (bs, 1 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H), 0,86 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H)

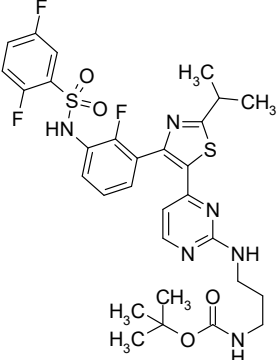
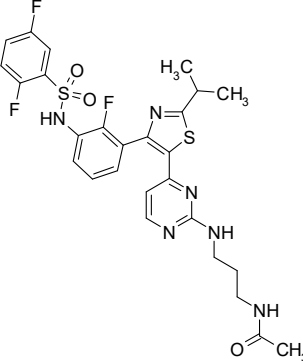
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
177		584,0	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,63 (t, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H), 7,36 - 7,59 (m, 5 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 6,04 (bs, 2 H), 3,55 (bs, 2 H), 1,41 (s, 9 H)
178		552,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,72 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,48 (t, <i>J</i> =5,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 3 H), 6,23 (bs, 1 H), 4,56 (bs, 1 H), 4,45 (bs, 1 H), 3,57 (bs, 1 H), 3,51 (bs, 1 H), 3,26 - 3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
179		566,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,35 - 7,57 (m, 6 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 6,01 (bs, 1 H), 4,53 (bs, 1 H), 4,41 (bs, 1 H), 3,47 (bs, 2 H), 1,40 (s, 9 H)

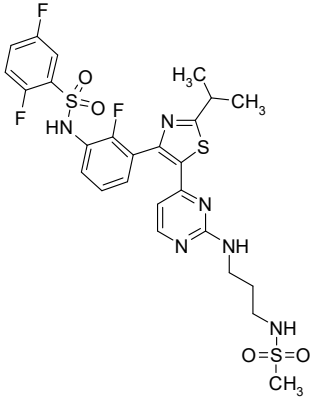
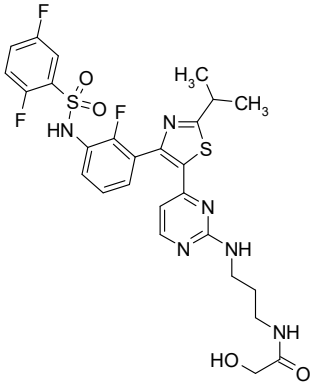
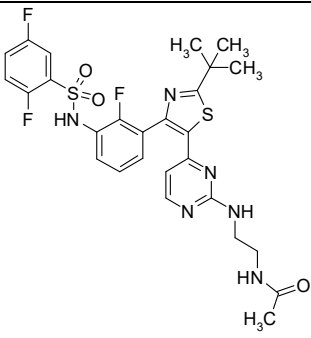
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
180		602,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,24 - 7,30 (m, 3 H), 6,26 (bs, 1 H), 3,46 (bs, 2 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 2,51 (bs, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
181		589,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,98 (s, 1 H), 8,45 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,67 (t, <i>J</i> =6,7 Hz, 6 H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 7,35 (bs, 1 H), 7,28 (t, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> =9,0 Hz, 2 H), 6,84 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 4,94 (q, <i>J</i> =8,9 Hz, 2 H), 3,28 - 3,31 (m, 1 H), 1,38 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 9 H)

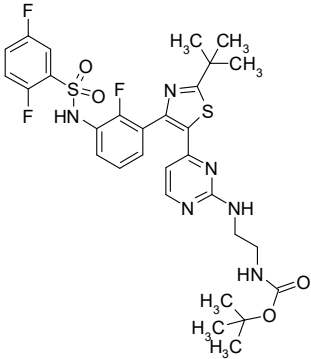
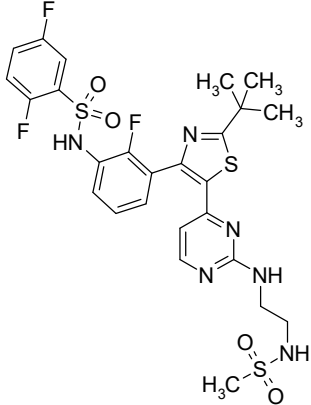
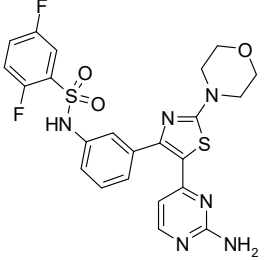
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
182		605,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> =3,2 Hz, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 3 H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,15 (bs, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,71 (s, 4 H), 3,45 (s, 4 H), 3,01 (bs, 2 H), 1,79 - 1,85 (m, 1 H), 0,87 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 6 H)
183		591	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,87 - 8,00 (m, 1 H), 7,64 - 7,79 (m, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 2 H), 7,21 - 7,33 (m, 4 H), 6,12 - 6,28 (m, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 3 H), 3,17 - 3,24 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

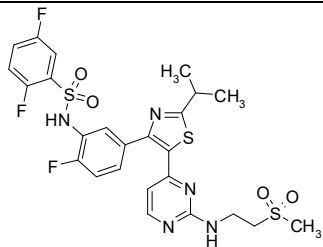
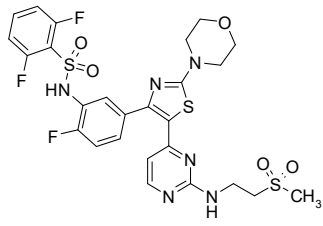
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
186		591	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,45 - 7,67 (m, 3 H), 7,39 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 2 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 6,20 (br. s., 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
187		591	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 3 H), 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 5,90 (br. s., 1 H), 3,14 - 3,31 (m, 5 H), 1,80 (s, 3 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

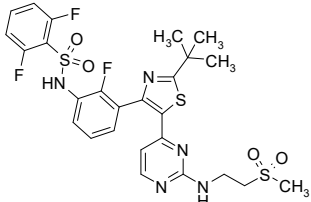
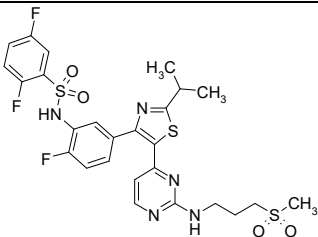
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
188		674	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 3 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 7,06 (br. s., 1 H), 5,60 - 5,68 (m, 1 H), 3,66 - 3,75 (m, 4 H), 3,41 - 3,52 (m, 4 H), 3,11 - 3,26 (m, 4 H), 2,21 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 2 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H)
189		649	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,66 (m, 7 H), 6,84 (br. s., 1 H), 5,80 - 6,02 (m, 1 H), 3,19 - 3,31 (m, 3 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 1,30 - 1,41 (m, 15 H)

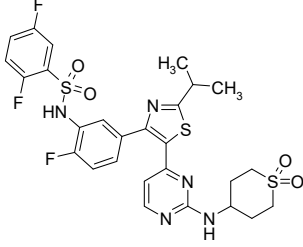
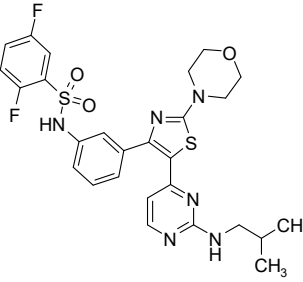
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
193		663	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,66 (m, 8 H), 6,79 (br. s., 1 H), 5,79 - 5,97 (m, 1 H), 3,10 - 3,31 (m, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 1,59 (br. s., 2 H), 1,32 - 1,40 (m, 15 H)
194		605	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,16 - 7,64 (m, 7 H), 5,87 (br. s., 1 H), 3,13 - 3,30 (m, 3 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,60 (br. s., 2 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)

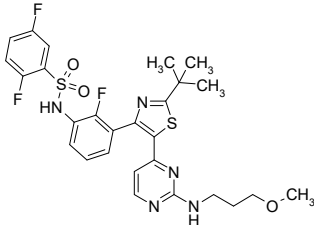
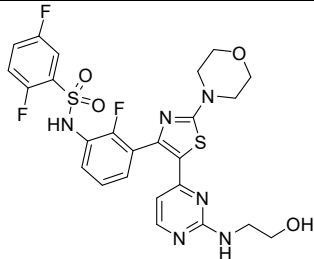
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
195		641	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,21 - 7,61 (m, 7 H), 6,97 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 5,89 (br. s., 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 3 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 1,70 (br. s., 2 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
196		621	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,73 - 7,91 (m, 1 H), 7,20 - 7,64 (m, 8 H), 5,80 - 5,96 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 3 H), 1,63 (br. s., 2 H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
197		605	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,71 (br. s., 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,12 - 7,67 (m, 7 H), 5,83 - 6,09 (m, 1 H), 3,08 - 3,28 (m, 4 H), 1,80 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H)

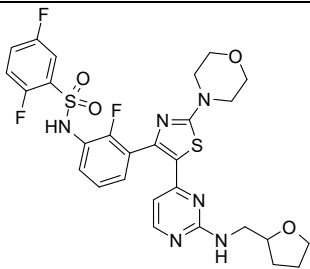
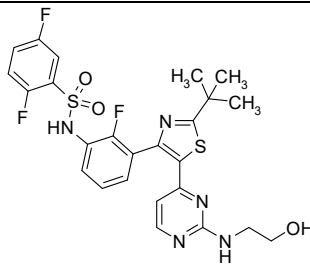
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
198		663	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,67 (m, 7 H), 6,85 (br. s., 1 H), 5,80 - 6,02 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 9 H)
199		641	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,23 - 7,64 (m, 7 H), 7,10 (t, <i>J</i> =5,7 Hz, 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H)
200		531	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,40 - 7,63 (m, 3 H), 7,29 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,04 - 7,19 (m, 3 H), 6,52 (s, 2 H), 5,75 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 3,67 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,40 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H)

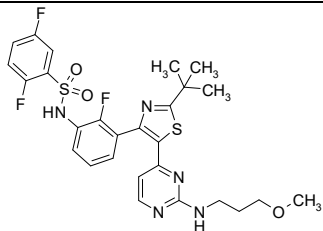
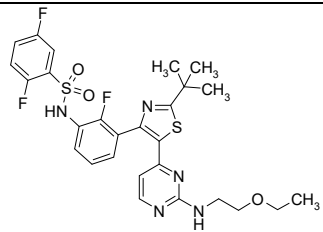
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
201		612	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,81 (br. s., 1 H), 8,15 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,67 (m, 4 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,29 (dd, <i>J</i> =10,0, 8,6 Hz, 1 H), 6,22 - 6,32 (m, 1 H), 3,59 - 3,77 (m, 2 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H), 3,30 (s, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)
202		655	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 2 H), 7,28 (q, <i>J</i> =9,0 Hz, 4 H), 6,06 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 3,72 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,66 (q, <i>J</i> =6,6 Hz, 2 H), 3,46 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,02 (s, 3 H)

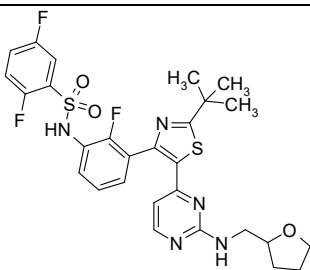
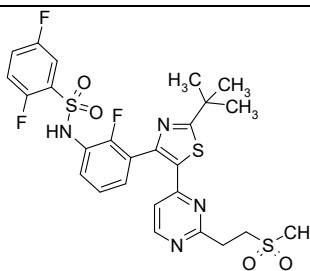
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
203		626	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,37 (t, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> =9,1 Hz, 2 H), 5,98 (br. s., 1 H), 3,54 - 3,74 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 2,47 - 2,55 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H)
204		626	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,81 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,35 - 7,67 (m, 6 H), 7,29 (t, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 6,21 (br. s., 1 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 1,87 - 2,02 (m, 2 H), 1,36 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 6 H)

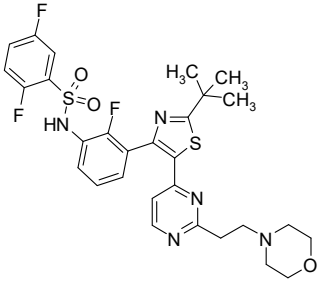
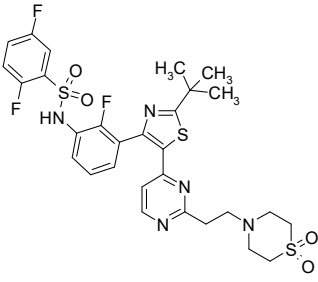
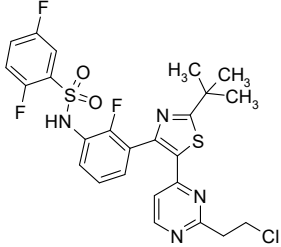
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
205		638	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,83 (s, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,46 - 7,70 (m, 4 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =10,0, 8,6 Hz, 1 H), 6,28 (br. s., 1 H), 3,25 - 3,33 (m, 1 H), 3,05 - 3,27 (m, 4 H), 1,93 - 2,25 (m, 5 H), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)
206		587	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,39 - 7,61 (m, 3 H), 7,29 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,02 - 7,22 (m, 4 H), 5,74 (d, <i>J</i> =4,1 Hz, 1 H), 3,67 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,40 (t, <i>J</i> =4,5 Hz, 4 H), 2,99 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2 H), 1,79 (dt, <i>J</i> =13,4, 6,7 Hz, 1 H), 0,83 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 6 H)

Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
207		621	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,57 (m, 3 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,03 (br. s., 1 H), 5,60 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 1 H), 3,66 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,40 (t, <i>J</i> =4,4 Hz, 4 H), 3,24 - 3,36 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 1,68 (quin, <i>J</i> =6,6 Hz, 2 H)
208		593	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 2 H), 7,37 (td, <i>J</i> =7,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 2 H), 6,89 (br. s., 1 H), 5,59 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 4,60 (t, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H), 4,05 (q, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 3,66 (t, <i>J</i> =4,6 Hz, 4 H), 3,36 - 3,51 (m, 5 H), 3,23 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1 H), 3,12 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 2 H)

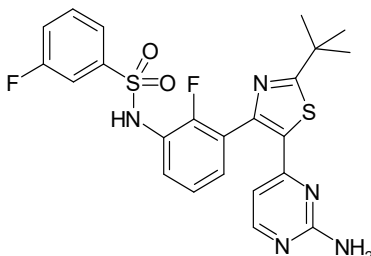
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
209		631[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =5,22 Hz, 1 H), 7,40 - 7,59 (m, 3 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 2 H), 6,99 (br. s., 1 H), 5,61 (d, <i>J</i> =4,67 Hz, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 3,61 - 3,78 (m, 5 H), 3,56 (q, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H), 3,41 (t, <i>J</i> =4,39 Hz, 4 H), 3,06 - 3,21 (m, 2 H), 1,63 - 1,92 (m, 3 H), 1,39 - 1,61 (m, 1 H)
210		564	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> =9,0, 4,1 Hz, 2 H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> =6,4 Hz, 1 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,12 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,89 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 3,49 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 1,40 (s, 9 H)

Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
211		593	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,57 (m, 3 H), 7,36 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,31 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 2 H), 5,58 - 6,16 (m, 1 H), 3,25 - 3,40 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 1,67 (br. s., 2 H), 1,36 (s, 9 H)
212		592	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 2 H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 1 H), 7,28 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H), 5,75 - 6,06 (m, 1 H), 3,44 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 4 H), 3,27 - 3,40 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,10 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H)

Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
213		604	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,13 Hz, 1 H), 7,45 - 7,62 (m, 2 H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> =6,41 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 1 H), 5,64 - 6,16 (m, 1 H), 3,94 (br. s., 1 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,61 (q, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,02 - 3,30 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,71 - 1,90 (m, 2 H), 1,46 - 1,64 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H)
214		611	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 4 H), 7,27 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,20 - 3,26 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H)

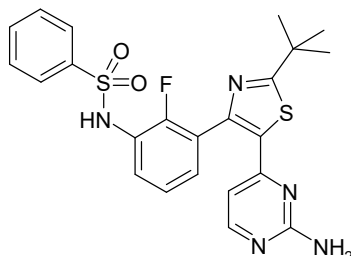
Ex	Estrutura	m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
215		618	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 8,47 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 7,26 - 7,54 (m, 6 H) 7,22 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 3,52 (t, <i>J</i> =4,2 Hz, 4 H) 3,27 (br. s., 4 H) 2,96 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H) 2,72 (br. s., 2 H) 1,38 (s, 9 H)
216		666	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 10,75 (br. s., 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 3,05 (m, 4 H), 2,85 - 2,95 (m, 6 H), 1,42 (s, 6 H)
217		567	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 10,75 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 5,31 Hz, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,54 (m, 1 H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,78 Hz, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i> = 5,31 Hz, 1 H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,50 Hz, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

Exemplo 218: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



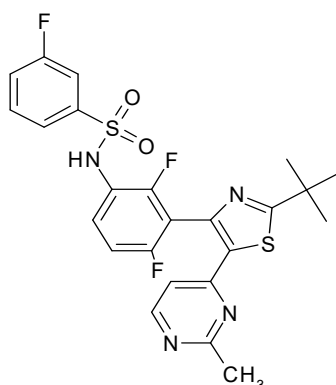
[0593] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (65 mg, 0,189 mmol) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (0,030 ml, 0,227 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (64 mg, 67 % de rendimento). MS (ESI): 502,2 [M+H]⁺.

Exemplo 219: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}benzenossulfonamida

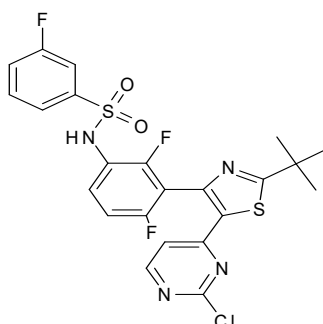


[0594] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (65 mg, 0,189 mmol) e cloreto de benzenossulfonila (0,029 ml, 0,227 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (60 mg, 65 % de rendimento). MS (ESI): 484 [M+H]⁺.

Exemplo 220: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



Etapa A: N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

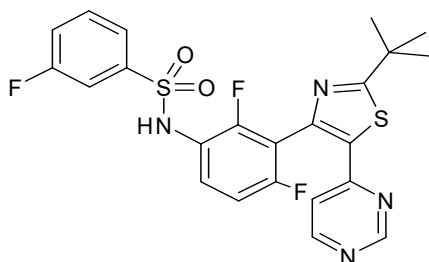


[0595] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}amina (500 mg, 1,313 mmol) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (0,210 ml, 1,575 mmol), o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (690 mg, 98 % de rendimento).

Etapa B: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

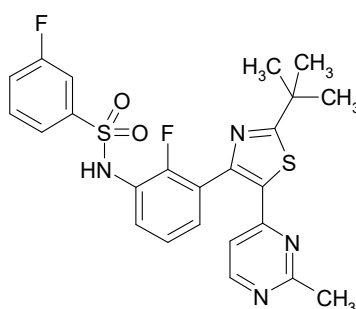
[0596] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,186 mmol) e dimetil-zinco (0,186 ml, 0,371 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (90 mg, 94 % de rendimento). MS (ESI): 519,1 [M+H]⁺.

Exemplo 221: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-

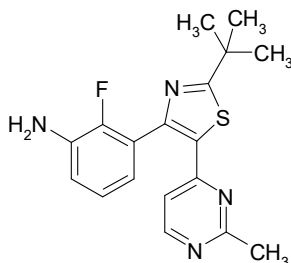
difluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

[0597] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-3-

fluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,278 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (85 mg, 60 % de rendimento). MS (ESI): 505,1 [M+H]⁺.

Exemplo 222: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

Etapa A: 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina



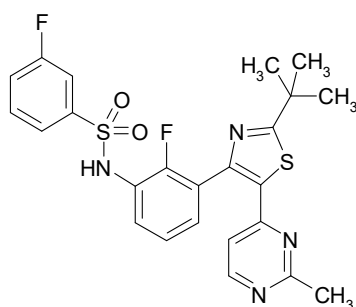
Etapa A: 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina

[0598] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-

dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina

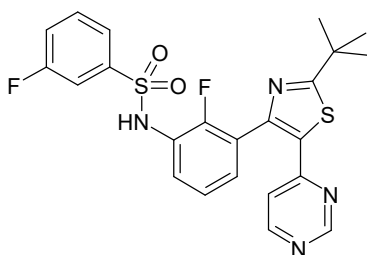
[0599] (1,0 g, 2,76 mmol) e dimetil-zinco (2,76 ml, 5,51 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (0,8 g, 85 % de rendimento). MS (ESI): 343 [M+H]⁺.

Etapa B: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



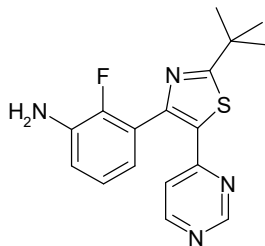
[0600] 3-[2-(1,1-Dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (70 mg, 0,204 mmol), cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (40 mg, 0,204 mmol), e piridina (0,162 mg, 2,04 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (2 ml). Após 2 h de agitação, a mistura de reação foi colocada em sílica-gel e cromatografada (de 0 a 30 % de EtOAc/hexanos ao longo de 25 min.) para se obter N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida (83 mg, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,41 (s, 1 H), 8,42 (d, *J*=5,49 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 - 7,31 (m, 2 H), 7,24 (t, *J*=7,87 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H); MS (ESI); 499 (M-H)⁻.

Exemplo 223: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida



Etapa A: 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-

fluoroanilina

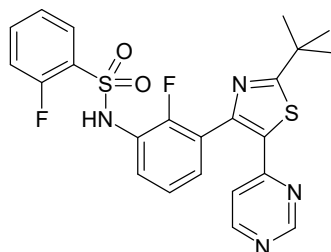


[0601] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (964 mg, 2,66 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (764 mg, 88 % de rendimento). MS (ESI): 329 [M+H]⁺.

Etapa B: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-fluorobenzenossulfonamida

[0602] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (70 mg, 0,213 mmol) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (124 mg, 0,639 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (76 mg, 73 % de rendimento). MS (ESI): 488 [M+H]⁺.

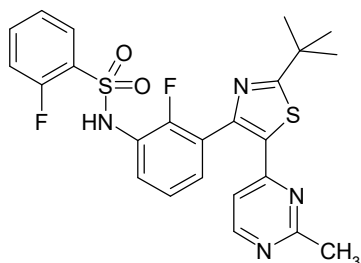
Exemplo 224: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-fluorobenzenossulfonamida



[0603] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 223, Etapa A usando 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (70 mg, 0,213 mmol) e cloreto de 2-fluorobenzenossulfonila (0,124 mg, 0,639 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (60 mg, 57 % de rendimento). MS

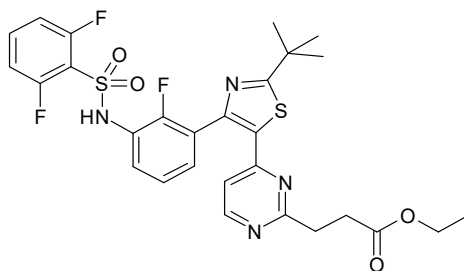
(ESI): 488 [M+H]⁺.

Exemplo 225: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-fluorobenzenossulfonamida



[0604] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 222, Etapa A usando 3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoroanilina (70 mg, 0,204 mmol) e cloreto de 2-fluorobenzenossulfonila (0,119 ml, 0,613 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (77 mg, 75 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,53 (s, 1 H), 8,42 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 7,25 (dt, *J*=15,29, 7,74 Hz, 2 H), 6,51 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H). MS (ESI): 502,2 [M+H]⁺.

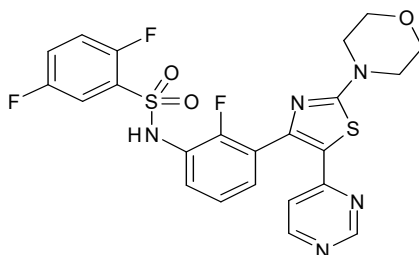
Exemplo 226: 3-{4-[4-(3-{[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino}-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}propanoato de etila



[0605] A N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida sólida (1 g, 1,85 mmol) adicionou-se solução de brometo de 3-etóxi-3-oxopropil zinco 0,5M em THF (31,5 ml, 15,77 mmol) à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura de reação bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (0) (0,095 g, 0,186 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante várias horas. A reação foi verificada por meio de LCMS. A mistura de reação

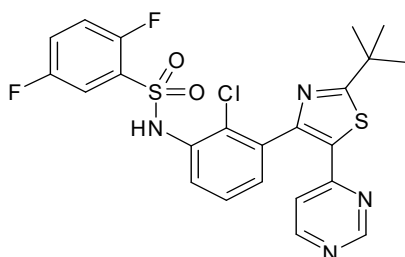
foi extinta em NH_4Cl saturado e agitada durante várias horas. Filtrou-se um *ppt* branco/cinza. O EtOAc foi adicionado ao filtrado. O EtOAc separado [contained form] a camada de água. A camada de água foi novamente lavada com EtOAc e os extratos orgânicos combinados, secados sobre MgSO_4 , filtrados, e concentrados à secua dando um óleo laranja. O produto bruto foi adicionada a uma coluna de sílica-gel e eluído com DCM (de 20 % a 60 %) e frações recolhidas dando 3-{4-[4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}propanoato de etila (1,12 g, 64 %). MS (ESI): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 227: 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(4-morfolinil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



[0606] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (109 mg, 0,192 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (83 mg, 81 % de rendimento). MS (ESI): 534,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

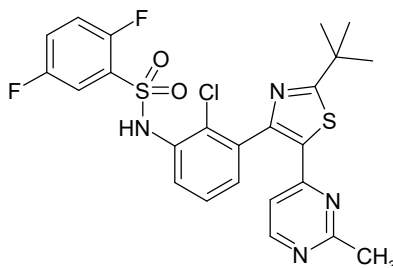
Exemplo 228: N-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0607] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

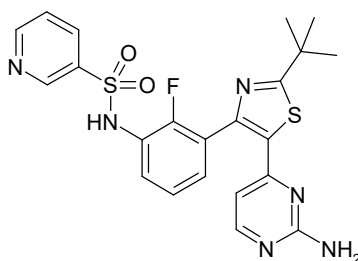
descrito no Exemplo 26 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,180 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (45 mg, 48 % de rendimento). MS (ESI): 521 [M+H]⁺.

Exemplo 229: *N*-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



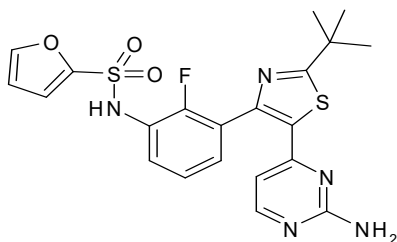
[0608] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,360 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,360 ml, 0,720 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (161 mg, 84 % de rendimento). MS (ESI): 535,0 [M+H]⁺.

Exemplo 230: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridinasulfonamida

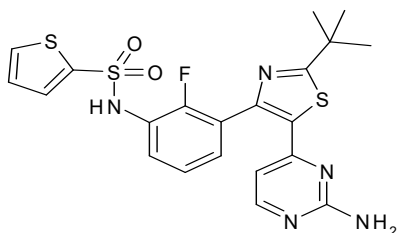


[0609] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,291 mmol) e cloreto de 3-piridinasulfonila (94 ml, 0,430 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido cor de cobre (34 mg, 24 % de rendimento). MS (ESI): 485,0 [M+H]⁺.

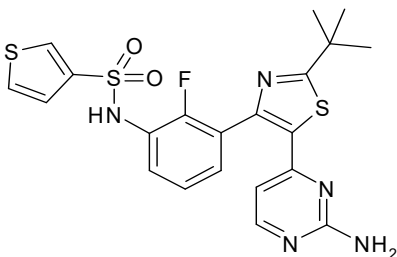
Exemplo 231: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-

tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida

[0610] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,291 mmol) e cloreto de furan-2-sulfonila (72 mg, 0,437 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (87 mg, 63 % de rendimento). MS (ESI): 474 [M+H]⁺.

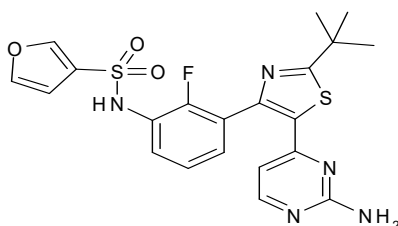
Exemplo 232: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-tiofenossulfonamida

[0611] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,291 mmol) e cloreto de tiofeno-2-sulfonila (80 mg, 0,437 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (93 mg, 65 % de rendimento). MS (ESI): 489,9 [M+H]⁺.

Exemplo 233: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-tiofenossulfonamida

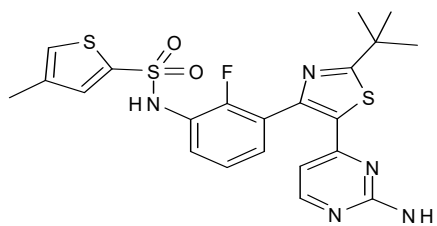
[0612] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (80 mg, 0,233 mmol) e cloreto de 3-tiofenossulfonila (47 mg, 0,256 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (68 mg, 56 % de rendimento). MS (ESI): 490,0 [M+H]⁺.

Exemplo 234: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



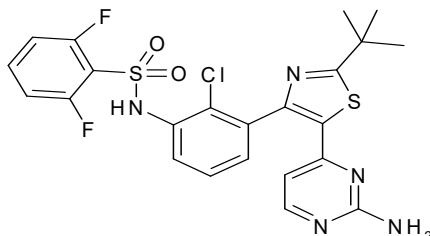
[0613] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (80 mg, 0,233 mmol) e cloreto de 3-furanosulfonila (43 mg, 0,256 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (71 mg, 61 % de rendimento). MS (ESI): 474,0 [M+H]⁺.

Exemplo 235: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-4-metil-2-tiofenossulfonamida



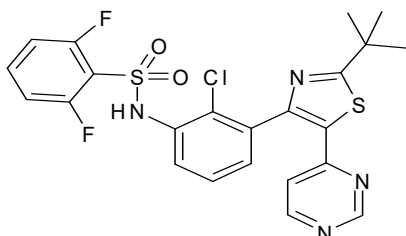
[0614] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (80 mg, 0,233 mmol) e cloreto de 4-metil-2-tiofenossulfonila (50 mg, 0,256 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (59 mg, 47 % de rendimento). MS (ESI): 504 [M+H]⁺.

Exemplo 236: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



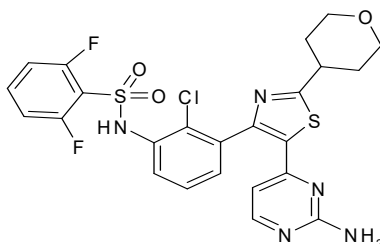
[0615] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (156 mg, 0,281 mmol) e amônia em isopropanol (15 ml, 30 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (56 mg, 35 % de rendimento). MS (ESI): 536 [M+H]⁺.

Exemplo 237: N-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



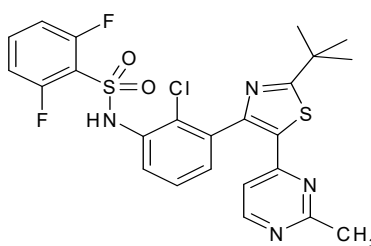
[0616] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (152 mg, 0,274 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (37 mg, 25 % de rendimento). MS (ESI): 521 [M+H]⁺.

Exemplo 238: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



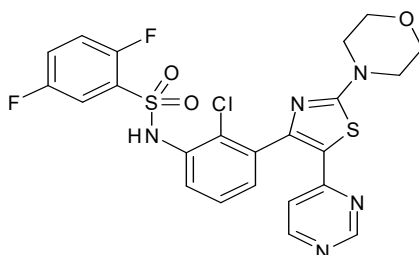
[0617] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (156 mg, 0,267 mmol) e amônia em metanol (10 ml, 70 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (53 mg, 33 % de rendimento). MS (ESI): 564 [M+H]⁺.

Exemplo 239: *N*-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



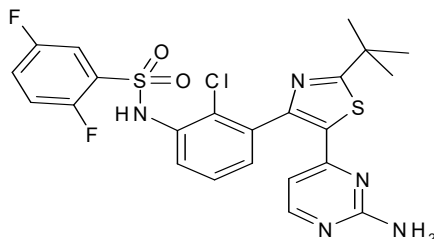
[0618] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,270 mmol) e dimetil-zinco 2N em tolueno (0,27 ml, 0,540 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (75 mg, 47 % de rendimento). MS (ESI): 535 [M+H]⁺.

Exemplo 240: *N*-{2-cloro-3-[2-(4-morfolinil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



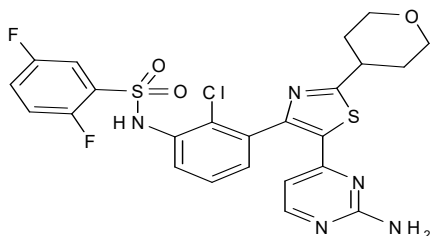
[0619] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,257 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (65 mg, 43 % de rendimento). MS (ESI): 550 [M+H]⁺.

Exemplo 241: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



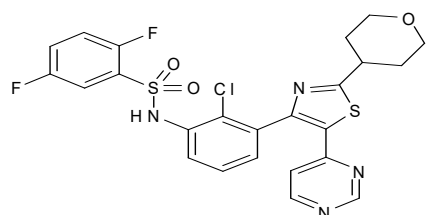
[0620] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,180 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml, 77 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (88 mg, 87 % de rendimento). MS (ESI): 536 [M+H]⁺.

Exemplo 242: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



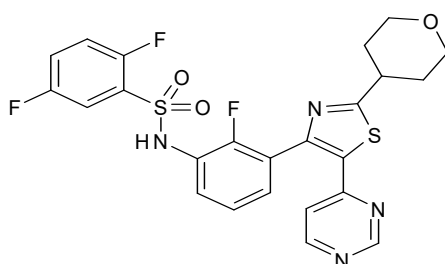
[0621] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,257 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml, 77 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido cor-de-bronze (47 mg, 31 % de rendimento). MS (ESI): 565 [M+H]⁺.

Exemplo 243: N-{2-cloro-3-[5-(4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



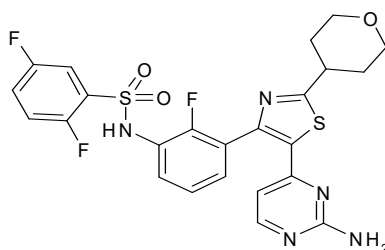
[0622] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando *N*-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,257 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (62 mg, 42 % de rendimento). MS (ESI): 549 [M+H]⁺.

Exemplo 244: 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida



[0623] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,265 mmol) e formiato de amônio (89 mg, 2,65 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido amarelo claro (89 mg, 63 % de rendimento). MS (ESI): 533,1 [M+H]⁺.

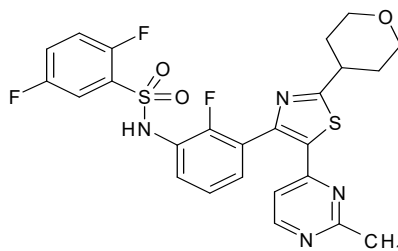
Exemplo 245: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0624] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,150 g, 0,265 mmol) e amônia 7N em metanol (5,67 ml, 39,7 mmol), obteve-se o composto titular como um

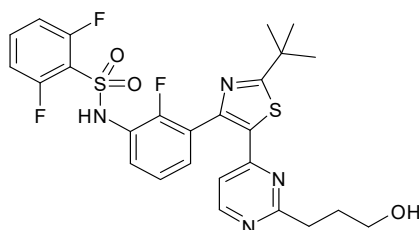
sólido branco (93 mg, 64 % de rendimento). MS (ESI): 548 [M+H]⁺.

Exemplo 246: 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



[0625] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,265 mmol) e dimetil-zinco 2N em tolueno ((0,265 ml, 0,529 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (116 mg, 73 % de rendimento). MS (ESI): 547 [M+H]⁺.

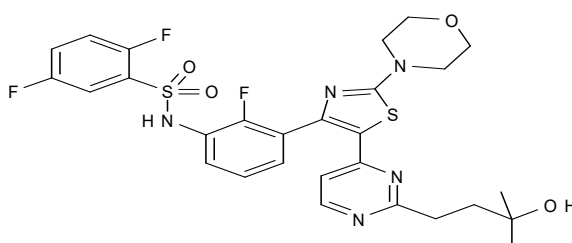
Exemplo 247: N-(3-{2-(1,1-dimetiletil)-5-[2-(3-hidroxiopropil)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0626] A uma solução agitada de 2-propen-1-ol (0,038 ml, 0,557 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) a 0 °C adicionou-se 9-BBN (3,34 ml, 1,670 mmol). A mistura de reação foi retirada do banho de gelo e agitada durante 2 h e adicionou-se uma solução de N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,278 mmol), K₂CO₃ (0,742 ml, 2,226 mmol), e bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (0) (0,014 g, 0,028 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 ml) e agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C. Após 4 h, a reação foi diluída com EtOAc e NH₄Cl saturado. A mistura foi extraída 2X com EtOAc, secada sobre

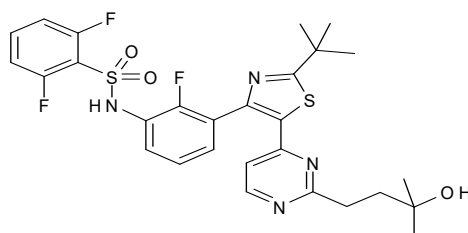
MgSO₄, filtrada, e concentrada. A mistura bruta foi colocada em sílica-gel e cromatografia (de 0 a 80 % de DCM/MeOH, gradiente) para se obter o composto titular (157 mg, 42 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,88 (s, 1 H), 8,47 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,31 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=9,06 Hz, 2 H), 6,62 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,41 (m, 9 H); MS (ESI): 563 [M+H]⁺.

Exemplo 248: 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



[0627] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 247 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,2 g, 0,352 mmol) e 2-Metil-3-buten-2-ol (0,110 ml, 1,056 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (83 mg, 38 % de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) d ppm 10,76 (s, 1 H), 8,28 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H), 7,53 (m, 3 H), 7,43 (m, 1 H), 7,35 (d, *J*=6,04 Hz, 1 H), 7,29 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 3,71 (m, 4 H), 3,50 (m, 4 H), 2,81 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H); MS (ESI): 620 [M+H]⁺.

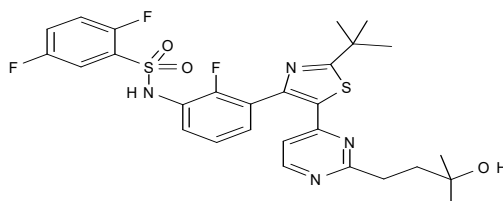
Exemplo 249: N-(3-{2-(1,1-dimetiletil)-5-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0628] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento

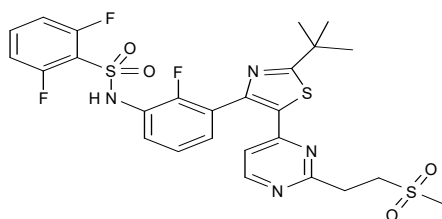
descrito no Exemplo 247 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,278 mmol) e 2-metil-3-buten-2-ol (0,087 ml, 0,835 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (86 mg, 52 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,88 (s, 1 H), 8,47 (dd, $J=5,31$, 1,46 Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,31 (t, $J=8,15$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=9,61$ Hz, 2 H), 6,63 (d, $J=4,94$ Hz, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,78 (d, $J=8,42$ Hz, 2 H), 1,43 (d, $J=1,46$ Hz, 9 H), 1,13 (d, $J=1,28$ Hz, 6 H); MS (ESI): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 250: N-(3-{2-(1,1-dimetiletil)-5-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenossulfonamida

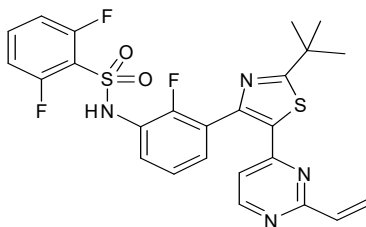


[0629] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 247 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,278 mmol) e 2-metil-3-buten-2-ol (0,087 ml, 0,835 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (164 mg, 57 % de rendimento); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,75 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,30 (t, $J=8,33$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,12 (s, 6 H); MS (ESI): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 251: N-[3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[2-(metilsulfonil)etil]-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,6-difluorobenzenossulfonamida

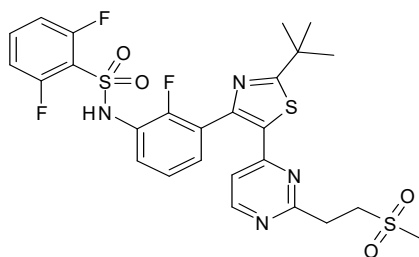


Etapa A: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-etenil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0630] N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,421 g, 0,781 mmol), vinil trifluoroborato de potássio (0,262 g, 1,953 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,057 g, 0,078 mmol), e trietilamina (1,089 ml, 7,81 mmol) em n-propanol (7,81 ml) foram aquecidos a 100 °C em um frasco com boca roscada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o celite enxaguado com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas à secura. A mistura bruta foi colocada em sílica-gel e cromatografia (de 0 a 80 % de DCM/EtOAc, gradiente) dando o composto titular (350 mg, 84 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,88 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,67 (ddd, $J=14,28, 8,15, 6,13$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J=7,60$ Hz, 2 H), 7,31 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=9,25$ Hz, 2 H), 6,74 (m, 2 H), 6,44 (dd, $J=17,58, 1,65$ Hz, 1 H), 5,75 (dd, $J=10,62, 2,01$ Hz, 1 H), 1,43 (m, 9 H); MS (ESI): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

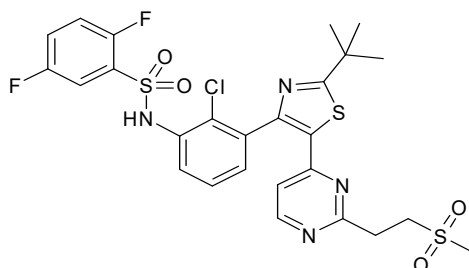
Etapa B: N-[3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[2-(metilsulfonil)etil]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0631] N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-etenil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (0,15 g, 0,283 mmol)

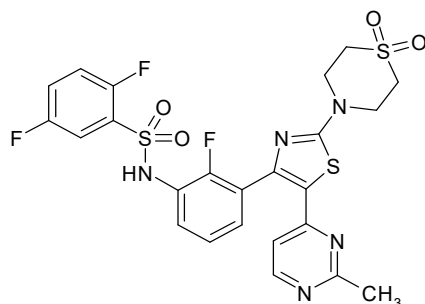
e ácido metano sulfínico, sal de sódio (0,144 g, 1,414 mmol) foram agitados em ácido acético (1,5 ml) e etanol (1,5 ml) à temperatura ambiente em um frasco de boca roscada de um dia para o outro. A mistura de reação é diluída com água e extraída 2X com EtOAc. O EtOAc é lavado com salmoura, secado sobre MgSO_4 , filtrado, e concentrado. A mistura bruta foi colocada em sílica-gel e cromatografia (de 0 a 80 % de DCM/EtOAc, gradiente) dando o composto titular (173 mg, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10,87 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,68 (ddd, $J=14,56, 8,42, 6,13$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H), 7,32 (t, $J=7,97$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=9,06$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 3,53 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 1,44 (m, 9 H); MS (ESI): 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 252: N-[2-cloro-3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[2-(metilsulfonil)etil]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0632] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 251 usando N-[2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-etenil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,135 g, 0,247 mmol) e ácido metano sulfínico, sal de sódio (0,126 g, 1,234 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (127 mg, 82 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d ppm 10,72 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H), 7,52 (m, 3 H), 7,44 (m, 2 H), 6,48 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI): 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 253: N-[3-[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-

1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

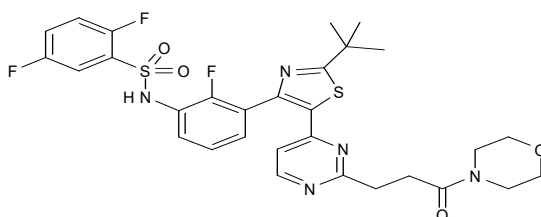
Etapa A: *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0633] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento described no intermediário 9 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,5 g, 3,40 mmol) e 4-tiomorfolinacarbotoamida 1,1-dioxide (0,792 ml, 4,07 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (2,06 mg, 98 % de rendimento). MS (ESI): 616 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

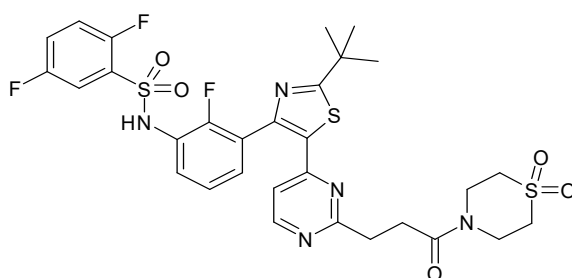
[0634] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,325 mmol) e dimetil-zinco 2N em tolueno (0,325 ml, 0,649 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (110 mg, 59 % de rendimento). MS (ESI): 596 [M+H]⁺.

Exemplo 254: *N*-[3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



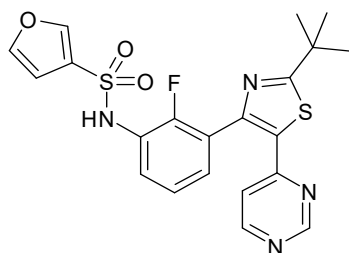
[0635] Ácido 3-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}propanóico (200 mg, 0,347 mmol) foi recolhido em N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Adicionou-se HATU (0,158 g, 0,416), DIEA (0,134 g, 1,041 mmol), e morfina (0,060 g, 0,694). Após 30 min, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado via HPLC ácido Gilson (gradiente de 10 a 90 %, acetonitrilo/H₂O + TFA; coluna C18) dando o composto titular (147 mg, 53 %) como sólido branco. MS (ESI): 646 [M+H]⁺.

Exemplo 255: N-[3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3-oxopropil]-4-pirimidinil}-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0636] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 254 usando ácido 3-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}propanóico (200 mg, 0,347 mmol) e 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,094 g, 0,694 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (108 mg, 36 % de rendimento). MS (ESI): 694 [M+H]⁺.

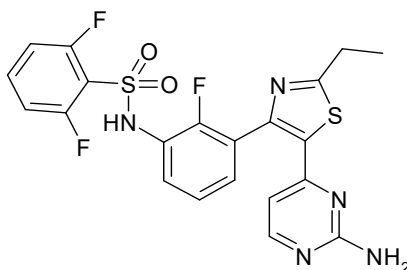
Exemplo 256: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanossulfonamida



[0637] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-

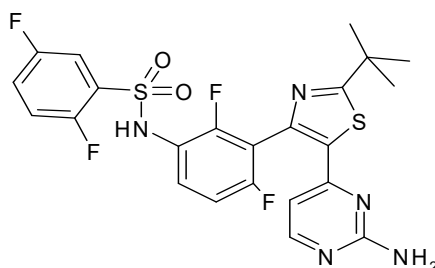
dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (77 mg, 0,156 mmol) e formiato de amônio (98 mg, 1,562 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (23 mg, 30 % de rendimento). MS (ESI): 459 [M+H]⁺.

Exemplo 257: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-etil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



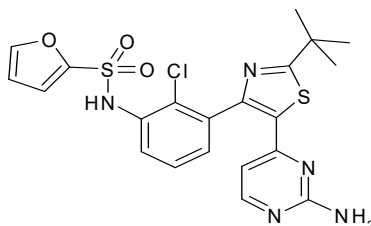
[0638] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-etil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (100 mg, 0,196 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml, 77 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (52 mg, 51 % de rendimento). MS (ESI): 492 [M+H]⁺.

Exemplo 258: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

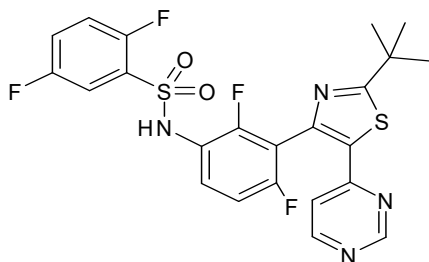


[0639] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (75 mg, 0,135 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (50 mg, 69 % de rendimento). MS (ESI): 538 [M+H]⁺.

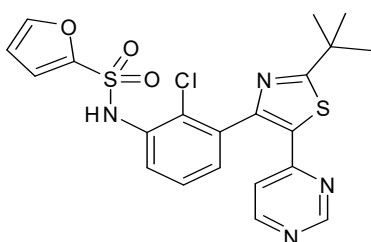
Exemplo 259: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-

tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2-furanosulfonamida

[0640] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida (75 mg, 0,147 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (49 mg, 68 % de rendimento). MS (ESI): 490 [M+H]⁺.

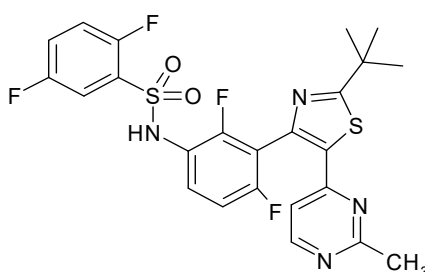
Exemplo 260: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

[0641] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (75 mg, 0,135 mmol) e formiato de amônio (85 mg, 1,347 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (21 mg, 29 % de rendimento). MS (ESI): 523 [M+H]⁺.

Exemplo 261: N-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida

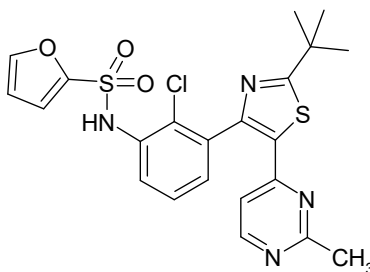
[0642] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida (75 mg, 0,147 mmol) e formiato de amônio (93 mg, 1,47 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (23 mg, 34 % de rendimento). MS (ESI): 475 [M+H]⁺.

Exemplo 262: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0643] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (150 mg, 0,269 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,269 ml, 0,539 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (105 mg, 72 % de rendimento). MS (ESI): 537 [M+H]⁺.

Exemplo 263: N-[2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil]-2-furanosulfonamida

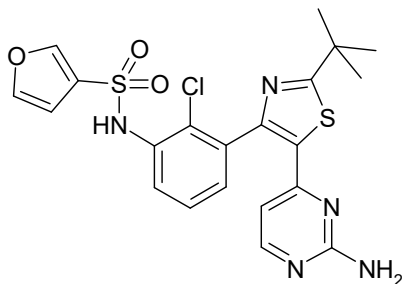


[0644] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2-furanosulfonamida (150 mg, 0,294 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,294 ml, 0,589 mmol), obteve-se o

composto titular como um sólido amarelo (113 mg, 78 % de rendimento).

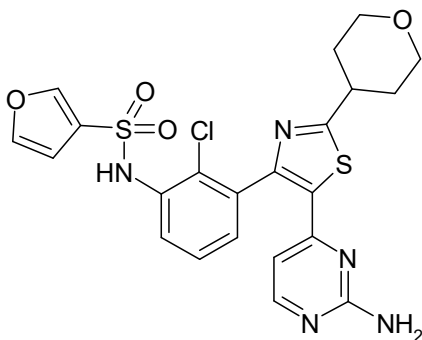
MS (ESI): 489 [M+H]⁺.

Exemplo 264: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida



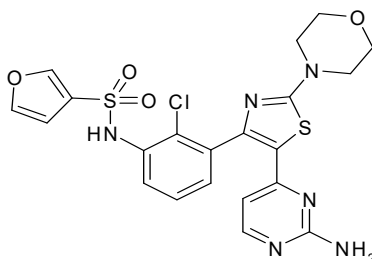
[0645] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (130 mg, 0,255 mmol) e hidróxido de amônio (3 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (48 mg, 38 % de rendimento). MS (ESI): 490 [M+H]⁺.

Exemplo 265: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida

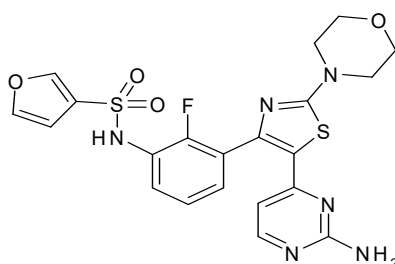


[0646] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (95 mg, 0,177 mmol) e hidróxido de amônio (4 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (59 mg, 61 % de rendimento). MS (ESI): 519 [M+H]⁺.

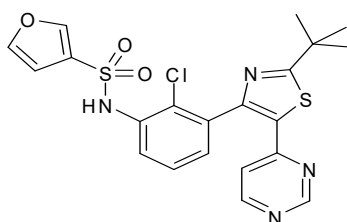
Exemplo 266: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-

4-il]-2-clorofenil}-3-furanosulfonamida

[0647] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (114 mg, 0,212 mmol) e hidróxido de amônio (4 ml) e 1,4-dioxano (1 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (82 mg, 70 % de rendimento). MS (ESI): 519 [M+H]⁺.

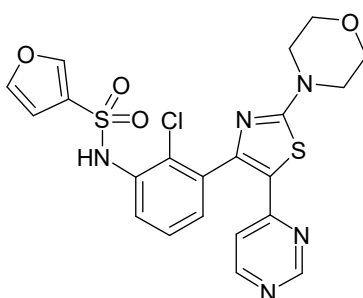
Exemplo 267: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

[0648] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (100 mg, 0,192 mmol) e hidróxido de amônio (4 ml) e 1,4-dioxano (1 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (65 mg, 64 % de rendimento). MS (ESI): 503 [M+H]⁺.

Exemplo 268: N-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida

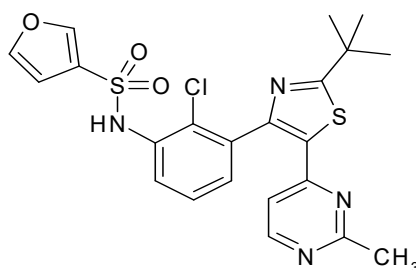
[0649] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (130 mg, 0,255 mmol) e formiato de amônio (161 mg, 2,55 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (50 mg, 39 % de rendimento). MS (ESI): 474 [M+H]⁺.

Exemplo 269: N-{2-cloro-3-[2-(4-morfolinil)-5-(4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0650] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 26 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (114 mg, 0,212 mmol) e formiato de amônio (134 mg, 2,11 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (33 mg, 29 % de rendimento). MS (ESI): 503 [M+H]⁺.

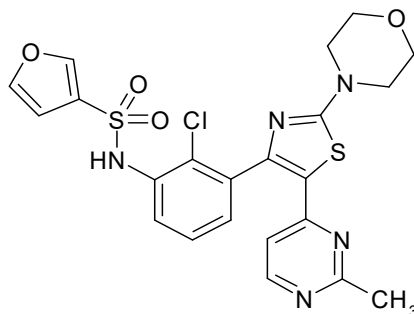
Exemplo 270: N-{2-cloro-3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0651] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (130 mg, 0,255 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,255 ml, 0,510 mmol), o composto

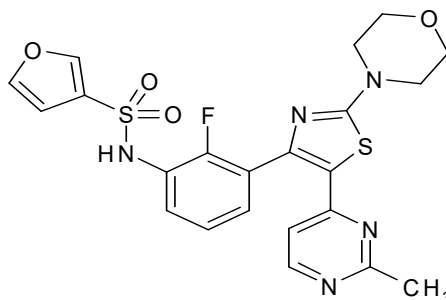
titular foi obtido como um sólido (35 mg, 26 % de rendimento). MS (ESI): 489 [M+H]⁺.

Exemplo 271: N-{2-cloro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0652] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{2-cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (115 mg, 0,214 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,214 ml, 0,427 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (60 mg, 51 % de rendimento). MS (ESI): 519 [M+H]⁺.

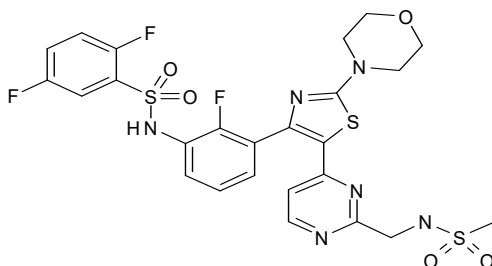
Exemplo 272: N-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



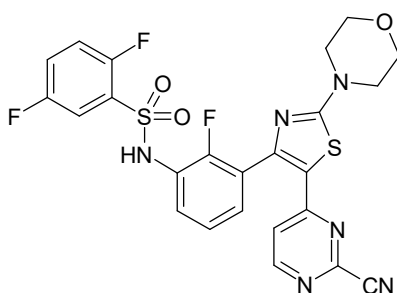
[0653] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (100 mg, 0,192 mmol) e dimetil zinco em tolueno (0,192 ml, 0,383 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (50 mg, 49 % de rendimento). MS (ESI): 502 [M+H]⁺.

Exemplo 273: 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-[(metilsulfonil)amino]metil)-

4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il] fenil}benzenossulfonamida

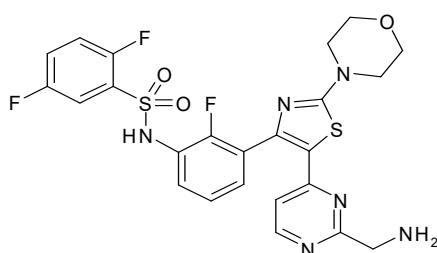


Etapa A: N-{3-[5-(2-ciano-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0654] N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (3,54 g, 6,23 mmol), cianeto de zinco (0,805 g, 6,86 mmol), e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,720 g, 0,623 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (DMF) (27,1 ml) de um dia para o outro a 80 °C. A mistura de reação foi adicionada por gotejamento em água dando um sólido. Os sólidos foram filtrados e secados em um estufa a vácuo de um dia para o outro. Adicionou-se DCM e MeOH (5:1) ao sólido e aqueceu-se a 60 °C. A mistura foi resfriada e filtrada dando N-{3-[5-(2-ciano-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (2,06, 60 %). MS (ESI): 559 [M+H]⁺.

Etapa B: N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

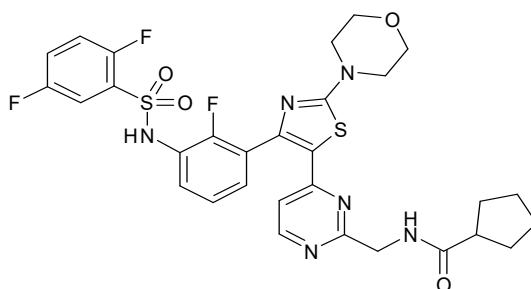


[0655] A uma suspensão de N-{3-[5-(2-ciano-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (2,12 g, 3,80 mmol) em diclorometano (DCM) (38,0 ml) a -78 °C adicionou-se DIBAL-H (18,98 ml, 18,98 mmol). A suspensão amarela foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A reação foi extinta com sais de Rochelle e agitada cerca de 1 h. Adicionou-se HCl 4N para clarear a emulsão. A solução de HCl foi extraída com DCM (3x). O aquoso foi passado através de celite e neutralizado com NaOH 6N. Formou-se um sólido durante a neutralização, e isto foi filtrado para se obter N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (1,57 g, 73 %). MS (ESI): 563 [M+H]⁺.

Etapas C: 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-[(metilsulfonil) amino]metil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

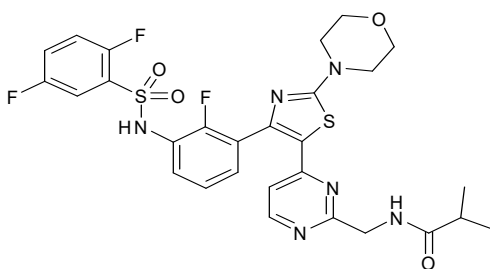
[0656] A uma suspensão de N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,178 mmol) em diclorometano (0,500 ml) adicionou-se piridina (0,036 ml, 0,444 mmol) e uma solução de cloreto de metanossulfonila (0,025 g, 0,222 mmol) em diclorometano (0,2 ml) e isto foi agitado de um dia para o outro. A reação foi concentrada. O produto bruto foi adicionado em uma coluna de sílica-gel e eluído com DCM com MeOH (de 0 % a 10 %) e frações foram recolhidas para se obter produto bruto. O produto bruto foi tratado com EtOAc e hexanos e sonificado para formar um sólido branco. O sólido foi filtrado para se obter 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-[(metilsulfonil) amino]metil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida (38 mg, 33 %) como sólido branco. MS (ESI): 641 [M+H]⁺.

Exemplo 274: N-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}metil)ciclopentanocarboxamida



[0657] A uma suspensão de N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,178 mmol) em diclorometano (1,270 ml) adicionou-se trietilamina (0,062 ml, 0,444 mmol). Uma solução de cloreto de ciclopentanocarbonila (0,024 g, 0,178 mmol) em diclorometano (0,508 ml) foi adicionada e agitada. A reação foi extinta com água, extraída 2X com DCM, os extratos orgânicos foram secados sobre MgSO_4 , filtrados, e concentrados. O produto bruto foi adicionado em uma coluna de sílica-gel e eluído com DCM com MeOH (de 0 % a 10 %) e frações coletadas dando o composto titular como um sólido (30 mg, 25 % de rendimento). MS (ESI): 659 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

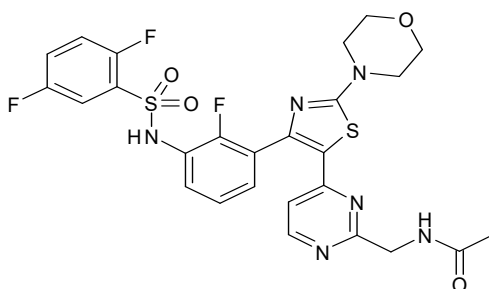
Exemplo 275: N-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}metil)-2-metilpropanamida



[0658] A [uma] suspensão de N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,178 mmol) em diclorometano (1,778 ml) adicionou-se HATU (0,084 g, 0,222 mmol) e ácido 2-metilpropanóico (0,047 g, 0,533 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida a 55 °C. Após 16 h, a mistura de reação foi extinta com água, extraída com DCM

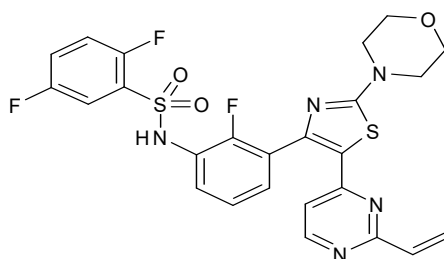
(2x), secada sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada. O produto bruto foi adicionado em uma coluna de sílica-gel e eluído com DCM com 10 % de MeOH em DCM (de 5 % a 40 %) e frações foram recolhidas dando o composto titular como um sólido (48 mg, 42 % de rendimento). MS (ESI): 633 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 276: N-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinil}metil) acetamida



[0659] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 275 usando N-{3-[5-[2-(aminometil)-4-pirimidinil]-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,1 g, 0,178 mmol) e ácido acético (0,053 g, 0,889 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido (30 mg, 27 % de rendimento). MS (ESI): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

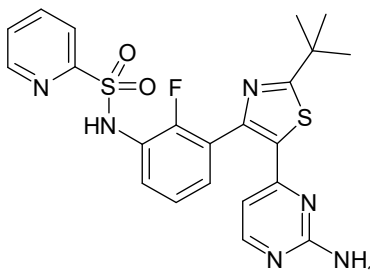
Exemplo 277: N-{3-[5-(2-etenil-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0660] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 251 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (0,82 g, 1,444 mmol) e vinil trifluoroborato de potássio (0,483 g, 3,61 mmol), o composto titular foi obtido como um

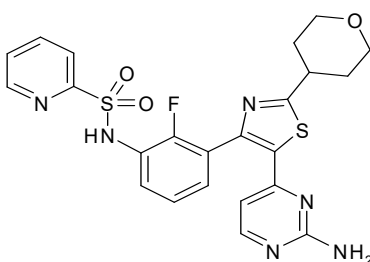
sólido (481 mg, 59 % de rendimento). MS (ESI): 588 [M-H]⁻.

Exemplo 278: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-piridinasulfonamida



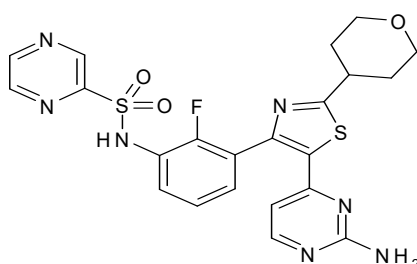
[0661] A uma suspensão de 2-piridinossulfinato de sódio (48,4 mg, 0,291 mmol) em diclorometano (3 ml) adicionou-se N-clorossuccinimida (38,9 mg, 0,291 mmol). Após 1 hora, a mistura de reação foi filtrada através de um curto plugue de Celite. À solução bruta de cloreto de sulfonila adicionou-se a 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,146 mmol) e piridina (0,035 ml, 0,437 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação foi extinta com metanol, e a mistura de reação bruta foi concentrada, redissolvida em metanol, e purificada via cromatografia HPLC de fase invertida, eluindo-se com de 30 a 60 % de acetonitrilo/ácido trifluoroacético aquoso a 0,1 %. As frações desejadas foram combinadas, neutralizadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e extraídas com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada dando o composto titular (8,8 mg, 12 %) como um sólido cor-de-cobre. MS (ESI): 485 [M+H]⁺.

Exemplo 279: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-piridinasulfonamida



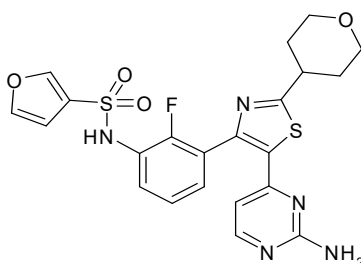
[0662] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 278 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,269 mmol) e 2-piridinossulfinato de sódio (224 mg, 1,346 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (58 mg, 42 % de rendimento). MS (ESI): 513 [M-H]⁺.

Exemplo 280: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-pirazinasulfonamida



[0663] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 278 usando 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0,269 mmol) e 2-pirazinossulfinato de sódio (135 mg, 0,808 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (30 mg, 21 % de rendimento). MS (ESI): 514 [M-H]⁺.

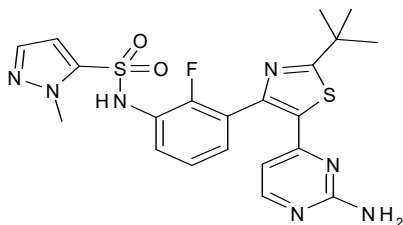
Exemplo 281: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



[0664] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (1,03 g x 3, 5,95 mmol) e hidróxido de amônio (15 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (1,86 g, 61 %

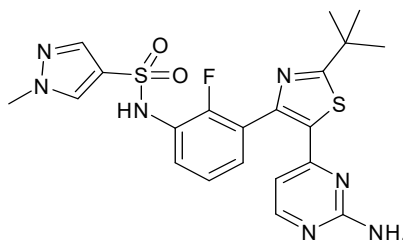
de rendimento). MS (ESI): 502 [M+H]⁺.

Exemplo 282: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-5-sulfonamida



[0665] *N*-{3-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-5-sulfonamida (530 mg, 1,04 mmol) e hidróxido de amônio (26 %, 15 ml) foi aquecido em um reator de aço até 100 °C durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em metanol, e purificado por meio de Pre-HPLC (A=10m MNH₄HCO₃/H₂O, B= acetonitrilo), em seguida, o sólido branco obtido foi dissolvido em EtOAc, tratado com HCl (g) durante 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e então o resíduo foi suspenso em éter (20 ml), tratado com ultrassom durante 3 min, filtrado, o sólido foi novamente suspenso em éter (20 ml), tratado com ultrassom durante 3 min, filtrado dando o composto titular foi obtido como um sólido branco (142 mg, 26 %). RMN ¹H (MEOD-d⁴): δ ppm 8,05 (br s, 1 H), 7,61-7,65 (ddd, J₁= 7,7Hz, J₂=1,6Hz, 1 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,32-7,36 (t, J= 8,0Hz, 1 H), 6,70-6,71 (d, J=2,0Hz, 1 H), 6,25-6,27 (d, J=6,4Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H). MS: 488,2 [M⁺H]⁺.

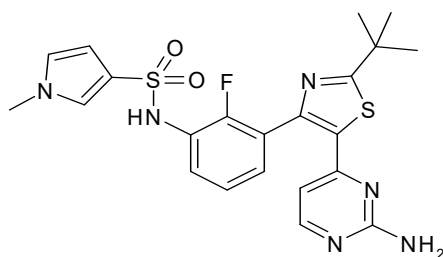
Exemplo 283: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida



[0666] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-

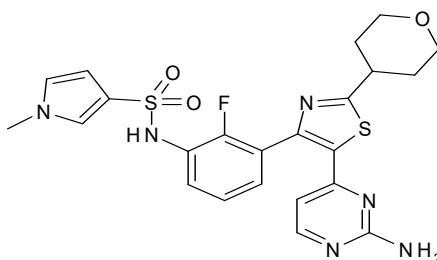
dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida (750 mg, 1,47 mmol) e hidróxido de amônio (12 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (183 mg, 23 %). RMN ¹H (DMSO-d⁶): δ ppm 10,13 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,11 (br s, 1,5 H), 7,68 (s, 1,5 H), 7,46-7,49 (dd, J₁=7,6Hz, J₂=0,8Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,27-7,31 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,06 (br s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); MS: 488 [M⁺H]⁺.

Exemplo 284: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-sulfonamida



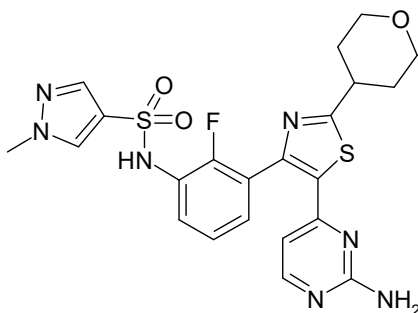
[0667] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-sulfonamida (230 mg, 0,45 mmol) e hidróxido de amônio (5 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (130 mg, 54,8 %). RMN ¹H (DMSO-d⁶): δ ppm 9,80 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,87 (br s, 2 H), 7,47-7,51 (dd, J₁=7,6Hz, J₂=2,0Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 6,80-6,82 (t, J=2,4Hz, 1 H), 6,23-6,24 (dd, J₁=2,0H, J₂=2,8Hz, 1 H), 6,13-6,14 (d, J=6,0Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); MS: 487,1 [M⁺H]⁺.

Exemplo 285: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-sulfonamida



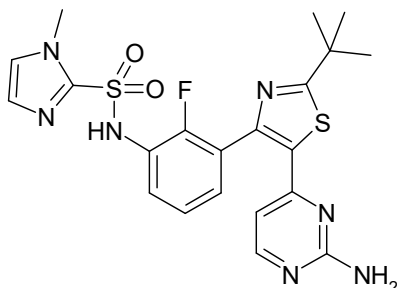
[0668] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-sulfonamida (260 mg, 0,487 mmol) e hidróxido de amônio (10 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (132 mg, 49,2 %). RMN ¹H (MEOD-*d*⁴): δ ppm 7,92-7,93 (d, *J*=6,4Hz, 1 H), 7,50-7,54 (t, *J*=7,6Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,31-6,64 (t, *J*=2,4Hz, 1 H), 6,30-6,32 (d, *J*=6,0Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 3,94-3,97 (dd, *J*₁= 11,4Hz, *J*₂=2,4Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,47-3,53 (t, *J*₁= 11,4Hz, 2 H), 3,26-3,28 (m, 1 H), 1,98-2,01 (dd, *J*₁= 11,8Hz, *J*₂=1,2Hz, 2 H), 1,76-1,86 (dd, *J*₁= 12,1Hz, *J*₂=4,4Hz, 2 H); MS: 515,2 [*M*⁺*H*]⁺.

Exemplo 286: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida



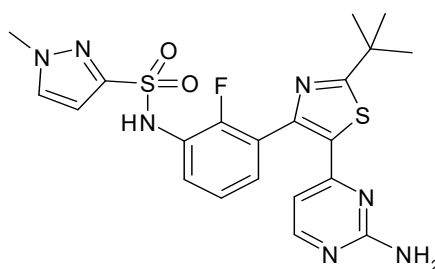
[0669] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida (720 mg, 1,34 mmol) e hidróxido de amônio (15 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (122 mg, 16 %). RMN ¹H (MEOD-*d*⁴): δ ppm 7,95-7,97 (d, *J*=8,0Hz, 2 H), 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,29-7,32 (t, *J*=6,0Hz, 1 H), 7,21-7,25 (t, *J*=8,0Hz, 1 H), 6,32-6,33 (d, *J*=6,4Hz, 1 H), 3,92-3,96 (dd, *J*₁= 11,8Hz, *J*₂=3,2Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,45-3,51 (dd, *J*₁= 11,4Hz, *J*₂=1,2Hz, 2 H), 3,23-3,31 (m, 1 H), 1,97-1,99 (d, *J*= 11,2Hz, 2 H), 1,75-1,85 (dd, *J*₁= 12,2Hz, *J*₂=4,0Hz, 2 H); MS: 516 [*M*⁺*H*]⁺.

Exemplo 287: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-imidazol-2-sulfonamida



[0670] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-imidazol-2-sulfonamida (560 mg, 1,10 mmol) e hidróxido de amônio (15 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (156 mg, 27 %). RMN ¹H (MEOD-d⁴): δ ppm 8,06 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,36-7,40 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 4,06 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H). MS: 488 [M⁺H]⁺.

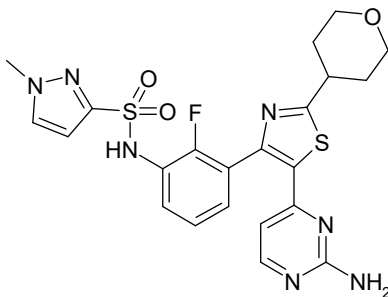
Exemplo 288: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



[0671] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (760 mg, 1,50 mmol) e hidróxido de amônio (15 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (130 mg, 54 %). RMN ¹H (MEOD-d⁴): δ ppm 7,94-7,96 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,60-7,60 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,44-7,49 (dd, J₁=7,7Hz, J₂=1,2Hz, 1H), 7,27-7,30 (t, J=6,4Hz, 1H),

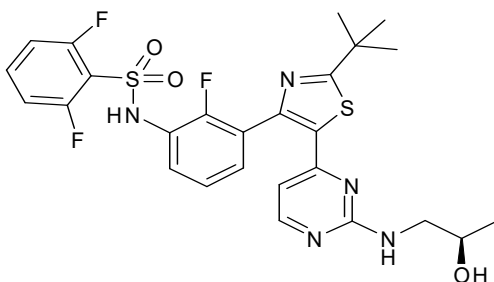
7,15-7,19 (t, J=8,0Hz, 1 H), 6,56-6,56 (t, J=2,4Hz, 1H), 6,41-6,43 (d, J=6,8Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H); MS: 488 [M⁺H]⁺:

Exemplo 289: cloridrato de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



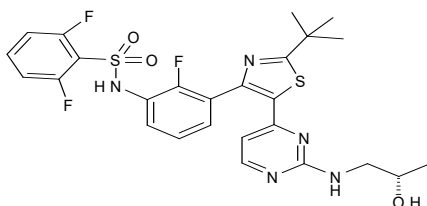
[0672] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 282 usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (640 mg, 1,19 mmol) e hidróxido de amônio (15 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (340 mg, 51,5 %). RMN ¹H (MEOD-d⁴): δ ppm 7,93-7,95 (d, J=6,0Hz, 1 H), 7,59-7,59 (d, J=2,0Hz, 1 H), 7,46-7,50 (dd, J₁= 7,8Hz, J₂=1,6Hz, 1 H), 7,24-7,28 (dd, J₁= 6,8Hz, J₂=1,6Hz, 1 H), 7,15-7,18 (t, J=7,8Hz, 1 H), 6,54-6,55 (d, J= 2,4Hz, 1 H), 6,32-6,34 (d, J= 6,0Hz, 1 H), 3,92 -3,96 (dd, J₁= 11,6Hz, J₂=2,4Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,45-3,51 (dd, J₁= 11,6Hz, J₂=2,0Hz, 2 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 1,96-2,00 (dd, J₁= 12,8Hz, J₂=2,4Hz, 2 H), 1,75-1,85 (dd, J₁= 12,2Hz, J₂=4,4Hz, 2 H); MS: 516 [M⁺H]⁺.

Exemplo 290: *N*-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino)-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0673] Um tubo de microondas de 5 ml foi carregado com N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,464 mmol) e (R)-(-)-1-amino-2-propanol (348 mg, 4,64 mmol) em tolueno (3 ml) dando uma solução incolor à temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação fechada hermeticamente foi submetida a microondas a 90 °C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica-gel e eluída com CH₂Cl₂ com clorofórmio/metanol/hidróxido de amônio (90:9:1) (de 5 % a 75 %) e frações foram recolhidas dando sais de amônio do produto. O sal de amônio foi diluído com acetato de etila (10 ml) e água (10 ml) e agitado. Adicionou-se HCl 1N até pH= 6. Após agitação, a camada de EtOAc foi separada da camada de água. A camada de EtOAc foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada dando N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-[(2R)-2-hidroxiopropil]amino)-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (180 mg, 65,8 % de rendimento). MS (ESI): 578 [M+H]⁺.

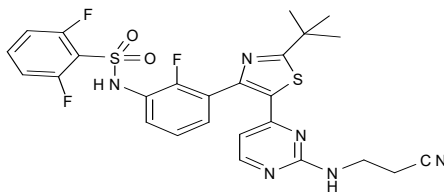
Exemplo 291: N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-[(2S)-2-hidroxiopropil]amino)-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



[0674] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 291 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,464 mmol) e (S)-(+)-1-amino-2-propanol (348 mg, 4,64 mmol), o composto titular foi obtido como um sólido branco-sujo (40 mg, 14 %). MS (ESI): 578 [M+H]⁺.

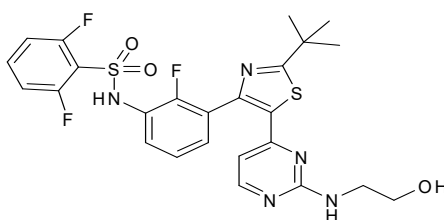
Exemplo 292: N-{3-[5-[2-[(2-cianoetil]amino)-4-pirimidinil]-2-(1,1-

dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,6-
difluorobenzenossulfonamida



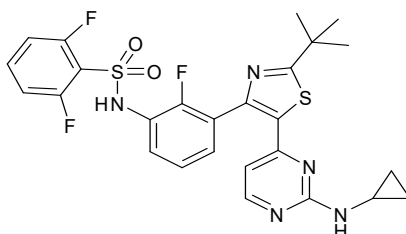
[0675] Um tubo de microondas de 5 ml foi carregado com N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,464 mmol) e 3-aminopropionitrilo (163 mg, 2,319 mmol) e CsF (70,5 mg, 0,464 mmol) em sulfóxido de dimetila (3,00 ml) dando uma solução amarela, à temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura de reação fechada hermeticamente foi submetida a microondas a 90 oC durante 30 min. Pela segunda vez, a mistura de reação fechada hermeticamente foi submetida a microondas a 100 oC durante 1 h. A reação foi diluída com água e formou-se um sólido branco. A reação foi filtrada e lavada com água. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica-gel e eluída com CH₂Cl₂ com clorofórmio/metanol/hidróxido de amônio (90:9:1) (de 5 % a 100 %) e frações foram recolhidas. Adicionou-se água e DCM ao sólido e isto foi levado a um pH = 6 e extraído com DCM (3x). As camadas de CH₂Cl₂ foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas dando N-{3-[5-{2-[(2-cianoetil)amino]-4-pirimidinil}-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,6-difluorobenzenossulfonamida (35 mg, 12 %). MS (ESI): 573 [M+H]⁺.

Exemplo 293: N-[3-(2-(1,1-dimetiletil)-5-{2-[(2-hidroxietil)amino]-4-
pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,6-
difluorobenzenossulfonamida



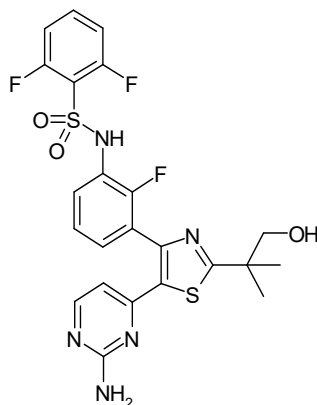
[0676] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 290 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,464 mmol) e 2-aminoetanol (142 mg, 2,31 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (110 mg, 39 %). MS (ESI): 564 [M+H]⁺.

Exemplo 294: N-{3-[5-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

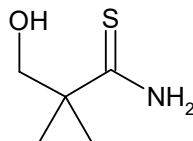


[0677] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 290 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (250 mg, 0,464 mmol) e ciclopropilamina (0,163 ml, 2,31 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (40 mg, 14 %). MS (ESI): 560 [M+H]⁺.

Exemplo 295: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

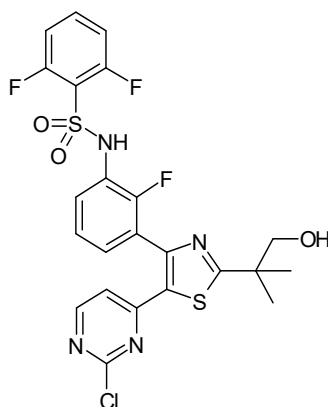


Etapa A: 3-Hidróxi-2,2-dimetilpropanotioamida



[0678] Adicionou-se fluoreto de *t*-butilamônio 1M (2 ml de 1M) em THF a uma suspensão de 3-[[[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]óxi]-2,2-dimetilpropanamida (preparada de acordo com Eur. J. Org. Chem., 2007, 934) (150 mg, 0,404 mmol) em THF (2 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida para gerar a dissolução de todos os sólidos, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo repartido entre EtOAc (50 ml) e água (25 ml). A fase orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o filtrado evaporado a uma goma transparente que foi cromatografada com flash dando o composto titular como um sólido branco (49 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 4,86 (t, J=14 Hz, 1H), 3,45 (d, J=14 Hz), 1,42 (s, 6H). MS (ESI) 134,1 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



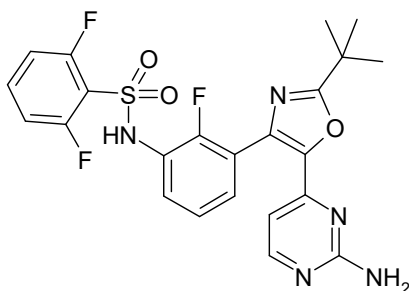
[0679] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito para o Intermediário 9 usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (750 mg, 1,7 mmol), NBS (317 mg, 1,782 mmol), e 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanotioamida (248 mg, 1,86 mmol), o composto titular foi

obtido como uma espuma amarela (460 mg, 45 %). Uma porção da amostra foi cristalizada de acetato de etila - hexanos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,92 (s, 1 H) 8,54 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,24 (t, $J=8,97$ Hz, 2 H) 6,87 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 5,2-5,4 (br s, 1H) 3,54 (s, 2H) 1,36 (s, 6 H). MS (ESI): 555,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

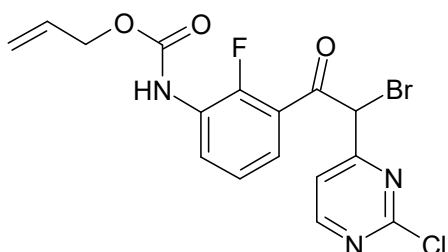
Etapas C: N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0680] *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (450 mg, 0,811 mmol) e hidróxido de amônio aquoso saturado (6,0 ml) foram aquecidos em um reator de microondas a 90 °C durante 90 minutos. A mistura de reação foi diluída com água, a solução foi estratificada com acetato de etila e o pH da mistura foi ajustado em 7 dando um resíduo borrachento. Os licores foram decantados e deixados de lado; a goma foi dissolvida em mistura de acetato de etila quente, diclorometano e metanol e a solução foi adicionada aos licores anteriores. O pH desta mistura foi reajustado em 7,0. A fase orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e evaporada dando uma espuma de cor laranja que foi dissolvida em acetato de etila (5 ml). A adição por gotejamento desta solução a hexanos agitados rapidamente (100 ml) deu uma suspensão branca cremosa que foi filtrada, lavada através de uma camada filtrante com hexanos frescos, então secado ao ar dando o composto titular como um sólido amarelo claro (370 mg, 81 % de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (s, 1 H) 7,97 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,77 (m, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 4 H) 6,75 (s, 2 H) 5,84 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 5,09 (t, $J=5,43$ Hz, 1 H) 3,51 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H) 1,33 (s, 6 H). MS (ESI): 536,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

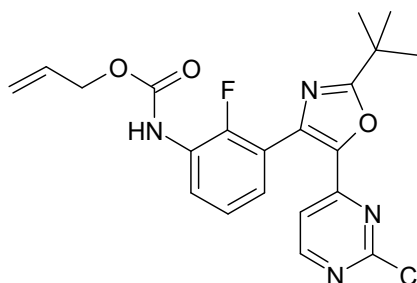
Exemplo 296: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-

oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

Etapa A: {3-[bromo(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



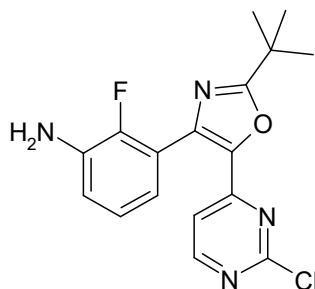
[0681] A uma mistura agitada de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (5 g, 14,30 mmol) em DMA (100 ml) adicionou-se NBS (2,54 g, 14,30 mmol) e a mistura foi agitada a 25 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (400 ml) e extraída com EtOAc (100 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e evaporadas dando o composto titular as um óleo amarelo (6,1 g, 99 %). MS (ES): 427 [M+H]⁺.
Etapa B: {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila



[0682] Uma mistura agitada de {3-[bromo(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (6,1 g, 14,23 mmol) e 2,2-dimetilpropanamida (2,16 g, 21,35 mmol) em DMA (200 ml) foi

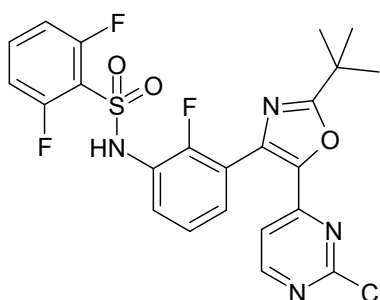
aquecida a 80 °C durante 2 dias. Após resfriar, a mistura de reação foi despejada em água (500 ml) e extraída com EtOAc (100 ml x 5). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi adicionado em uma coluna de sílica-gel com éter de petróleo com EtOAc (de 10 % a 16 %) e frações foram recolhidas dando composto titular como sólido amarelo (1,21 g, 19 %). MS (ES): 431 [M+H]⁺.

Etapas C: 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluoroanilina



[0683] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 13 usando {3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (1,2 g, 2,78 mmol) e hidreto de tri-n-butil estanho (1,21 g, 4,17 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido amarelo (530 mg, 55 %). MS (ESI): 347 [M+H]⁺.

Etapas D: N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



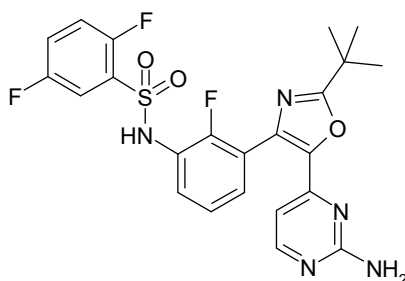
[0684] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Intermediário 14 usando 3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-

dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluoroanilina (150 mg, 0,433 mmol) e cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (184 mg, 0,865 mmol), obteve-se o composto titular como um sólido branco (135 mg, 59 %). MS (ES): 522 [M+H]⁺.

Etapa E: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

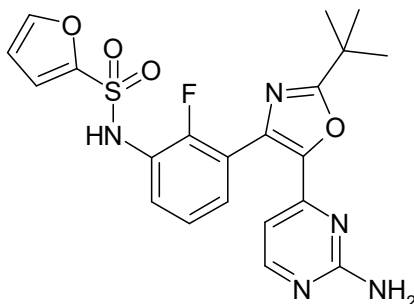
[0685] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (94 mg, 0,179 mmol) e hidróxido de amônio (5 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (30 mg, 33 %). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 10,34 (br s, 1H), 8,18-8,19 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,30-7,34 (t, J=7,4Hz, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 6,56 (br s, 2H), 6,45 (d, J=5,2Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); MS: 504 [M⁺H]⁺.

Exemplo 297: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida

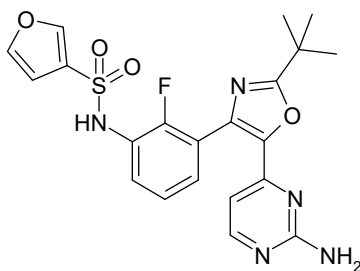


[0686] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (135 mg, 0,258 mmol) e hidróxido de amônio (5 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (75 mg, 58 %). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 10,74 (br s, 1H), 8,26 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,45-7,61 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 1H), 6,63-7,26 (m, 1H), 6,62 (d, J=5,6Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); MS: 504 [M⁺H]⁺.

Exemplo 298: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-

oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida

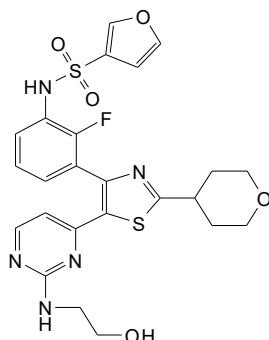
[0687] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-2-furanosulfonamida (72 mg, 0,151 mmol) e hidróxido de amônio (5 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco (62 mg, 89 %). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 10,57 (br s, 1H), 8,26 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,63 (m, 1H) 6,57 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 1,41 (s, 9H); MS: 458 $[\text{M}^+\text{H}]^+$.

Exemplo 299: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

[0688] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 52, Etapa B usando *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-oxazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (85 mg, 0,178 mmol) e hidróxido de amônio (5 ml), obteve-se o composto titular como um sólido branco-sujo (74 mg, 91 %). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ ppm 10,25 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,83 (t, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,25 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (br s, 2H), 6,50 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 1,41 (s, 9H); MS: 458 $[\text{M}^+\text{H}]^+$.

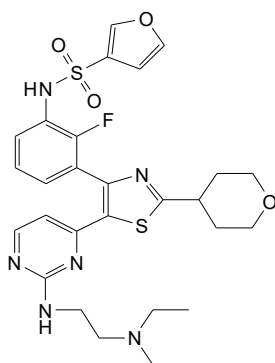
Exemplo 300: *N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-hidroxietil)amino]-4-pirimidinil}-2-

(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



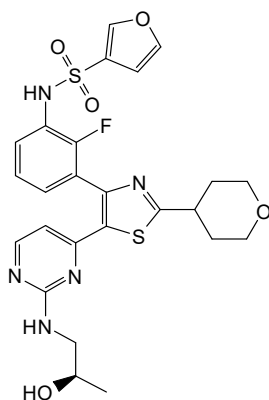
[0689] À solução de N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol) em tolueno (2 ml) adicionou-se etanol amina (64,5 mg, 1,056 mmol) e a mistura de reação foi aquecida em MW durante 30 min a 140 °C. Adicionou-se metanol (1 ml) e a solução foi purificada por meio de cromatografia (100 % de EtOAc a 20 % de MeOH:EtOAc). N-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-hidroxietil)amino]-4-pirimidinil}-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida (53 mg, 43,7 %) foi isolado como pó branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 (qd, *J*=12,19, 4,48 Hz, 2 H), 2,01 (dd, *J*=12,66, 2,12 Hz, 2 H), 3,21 - 3,34 (m, 4 H), 3,42 - 3,57 (m, 4 H), 3,93 (dt, *J*=9,58, 2,22 Hz, 2 H), 4,67 (t, *J*=6,00 Hz, 1 H), 6,66 (t, *J*=1,29 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J*=5,75 Hz, 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 2 H), 7,46 (td, *J*=7,69, 1,99 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J*=1,80 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H), 8,28 (t, *J*=1,20 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H); MS (ESI): 546,1 [M+H]⁺.

Exemplo 301: N-{3-[5-(2-{[2-(dietilamino)etil]amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



[0690] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), N,N-dietil-1,2-etanodiamina (123 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (30 mg, 22,47 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (t, $J=6,44$ Hz, 6 H), 1,65 - 1,83 (m, 2 H), 2,01 (dd, $J=12,76$, 1,89 Hz, 2 H), 2,58 - 2,73 (m, 6 H), 3,27 - 3,41 (m, 5 H), 3,42 - 3,58 (m, 2 H), 3,93 (dt, $J=9,54$, 2,18 Hz, 2 H), 5,78 - 6,17 (m, 1 H), 6,60 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 6,97 - 7,28 (m, 3 H), 7,43 (td, $J=7,77$, 1,64 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,96 - 8,30 (m, 2 H); MS (ESI): 601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

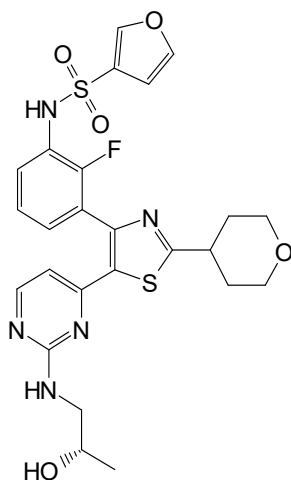
Exemplo 302: N-{2-fluoro-3-[5-(2-{[(2R)-2-hidroxipropil] amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0691] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), (R)-(-)-1-aminopropanol (79 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (48 mg, 0,081 mmol, 38,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 - 1,12 (m, 3 H), 1,75 (qd, $J=12,13$, 4,29 Hz, 2 H), 2,02 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 3,00 - 3,24 (m, 2 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,40 - 3,59 (m, 2 H), 3,78 (dt, $J=10,67$, 5,65 Hz, 1 H), 3,93 (dd, $J=11,24$, 2,15 Hz,

2 H), 4,69 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 5,79 - 6,06 (m, 1 H), 6,66 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 7,13 (t, $J=5,81$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,40 (m, 2 H), 7,40 - 7,53 (m, 1 H), 7,81 (t, $J=1,77$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 10,30 (br. s., 1 H); MS (ESI): 560,1 $[M+H]^+$.

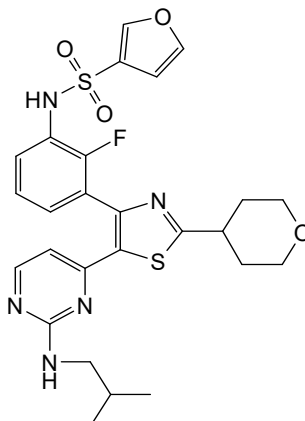
Exemplo 303: N-{2-fluoro-3-[5-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil] amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0692] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), (S)-(+)-1-amino-2-propanol (79 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma branca (44 mg, 0,075 mmol, 35,4 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,32$ Hz, 3 H), 1,75 (qd, $J=12,13, 4,04$ Hz, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 2,98 - 3,24 (m, 2 H), 3,29 (tt, $J=11,49, 3,92$ Hz, 1 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 3,78 (dt, $J=11,31, 5,84$ Hz, 1 H), 3,93 (dd, $J=11,49, 2,15$ Hz, 2 H), 4,69 (br s., 1 H), 5,94 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 7,13 (t, $J=5,81$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H), 7,82 (t, $J=1,77$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H); MS (ESI): 560,0 $[M+H]^+$.

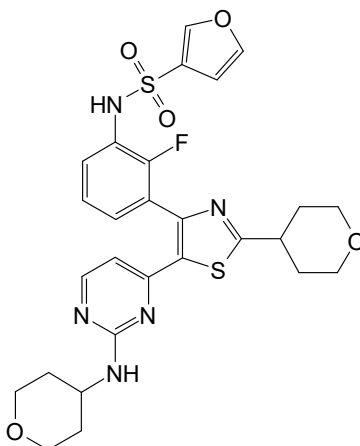
Exemplo 304: N-{2-fluoro-3-[5-{2-[(2-metilpropil)amino]-4-pirimidinil}-2-

(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil}-3-furanosulfonamida



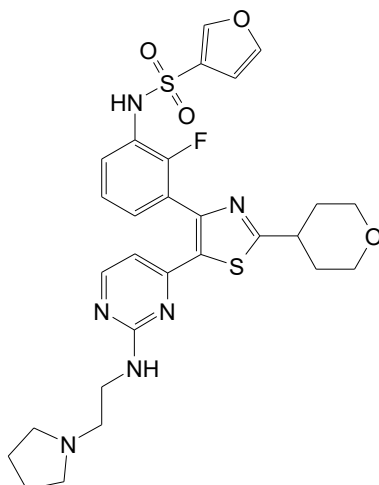
[0693] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), isobutilamina (77 mg, 1,056 mmol) in 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma amarela (28 mg, 0,048 mmol, 22,59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,57 Hz, 7 H), 1,76 (td, *J*=12,00, 3,79 Hz, 3 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 3,25 - 3,34 (m, 2 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,93 (dt, *J*=9,66, 2,12 Hz, 2 H), 5,79 - 6,04 (m, 1 H), 6,66 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 3 H), 7,41 - 7,56 (m, 1 H), 7,81 (t, *J*=1,77 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J*=5,30 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H); MS (ESI): 558,0 [M+H]⁺.

Exemplo 305: N-(2-fluoro-3-{2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-5-[2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-4-pirimidinil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-3-furanosulfonamida



[0694] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), 4-aminotetraidropirane (107 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma castanha (20 mg, 0,032 mmol, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,63 (m, 2 H), 1,75 (qd, *J*=11,96, 4,29 Hz, 4 H), 1,99 - 2,05 (m, 2 H), 3,19 - 3,39 (m, 5 H), 3,47 (td, *J*=11,62, 1,77 Hz, 2 H), 3,78 - 3,90 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 6,66 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,23 - 7,38 (m, 3 H), 7,45 (t, *J*=6,95 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J*=1,77 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H); MS (ESI): 586,0 [M+H]⁺.

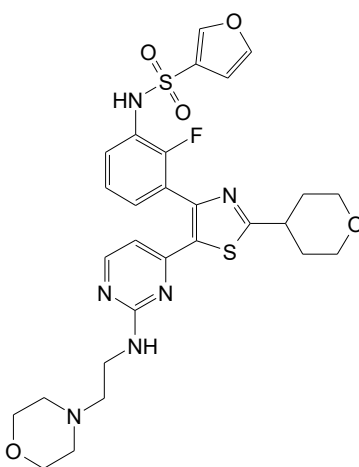
Exemplo 306: N-{2-fluoro-3-[5-(2-{[2-(1-pirrolidinil)etil] amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



[0695] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), [2-(1-pirrolidinil)etil]amina (121 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml)), o composto titular foi obtido como uma espuma branca (30 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,87 (m, 6 H), 2,01 (dd, *J*=12,88, 2,02 Hz, 2 H),

2,54 - 2,88 (m, 6 H), 3,12 - 3,43 (m, 3 H), 3,47 (td, $J=11,62$, 2,02 Hz, 2 H), 3,93 (dt, $J=9,47$, 2,21 Hz, 2 H), 5,77 (s, 1 H), 5,91 - 6,31 (m, 1 H), 6,56 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 6,92 (br. s., 1 H), 7,07 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H), 7,18 (br. s., 1 H), 7,41 (td, $J=8,02$, 1,64 Hz, 1 H), 7,70 (t, $J=1,77$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,11 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H); MS (ESI): 599,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 307: N-{2-fluoro-3-[5-(2-{[2-(4-morpholinil)etil] amino}-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida

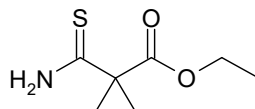


[0696] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 300 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (110 mg, 0,211 mmol), [2-(4-morpholinil)etil]amina (137 mg, 1,056 mmol) em 1,4-dioxano (2ml), o composto titular foi obtido como uma espuma branca (35 mg, 25,6 %. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 - 1,83 (m, 2 H), 2,01 (dd, $J=12,76$, 2,15 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 7 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 3,47 (td, $J=11,56$, 1,89 Hz, 2 H), 3,57 (t, $J=4,42$ Hz, 4 H), 3,93 (dt, $J=9,35$, 2,27 Hz, 2 H), 5,81 - 6,11 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 7,13 (t, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=5,56$ Hz, 2 H), 7,44 (dt, $J=9,66$, 3,76 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,09 (d, $J=5,30$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 10,32 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H); MS (ESI): 615,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 308 e Exemplo 309 : ácido 2-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-{[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-

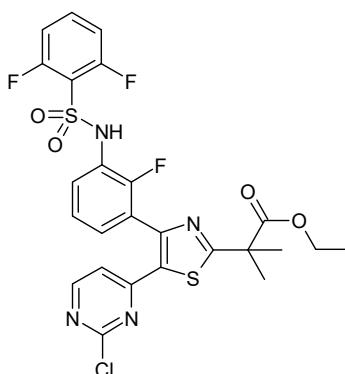
metilpropanóico e 2-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-
metilpropanamida

Etapa A: 3-Hidróxi-2,2-dimetilpropanotioamida



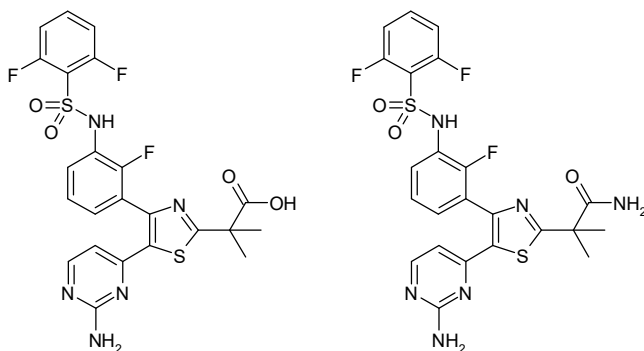
[0697] 2-Ciano-2-metilpropanoato de etila (2,5 g, 17,71 mmol) e ácido difenilfosfinoditióico (8,86 g, 35,4 mmol) em isopropanol (150 ml) foram aquecidos em refluxo de um dia para o outro, depois isto foi resfriado à temperatura ambiente. A mistura foi transferida para um freezer durante 50 minutos, depois filtrada rapidamente (depósito branco produzido durante armazenamento no freezer foi deixado para trás). O filtrado foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em DCM (250 ml) e a solução foi lavada sequencialmente com 100 ml cada de água, 1N-NaOH e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Após secagem (MgSO₄), a solução foi filtrada e o filtrado foi evaporado dando líquido transparente que foi cromatografado com flash em sílica-gel dando o composto titular como um líquido amarelo (0,43 g, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,73 (br s, 1 H) 8,82 (br s, 1 H) 3,96 - 4,15 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,40 (s, 6 H) 1,16 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H), MS (ESI) 175,0 [M+H]⁺.

Etapa B: 2-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanoato de etila



[0698] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito para Intermediário 9 usando *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (962 mg, 2,18 mmol) e 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanotioamida (394 mg, 2,26 mmol), o composto titular foi obtido como uma espuma branca (940 mg, 72 % de rendimento). Uma porção da amostra foi cristalizada de acetato de etila - hexanos. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,58 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,24 (t, $J=8,97$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 4,14 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H), 1,67 (s, 6 H), 1,15 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H). MS (ESI): 597,0, 598,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: ácido 2-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanóico e 2-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida



[0699] Uma solução de 2-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanoato de etila (75 mg, 0,126 mmol) e hidróxido de amônio aquoso saturado (16,0 ml) foram aquecidos em um reator de microondas a 90 °C durante 15 minutos.

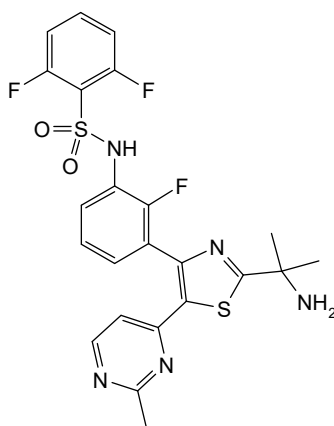
[0700] A mistura de reação foi concentrada, diluída com água, e extraída com acetato de etila (6 x 25 ml) e clorofórmio (1 x 25 ml). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados, e o filtrado foi evaporado; o resíduo foi deixado de lado. O pH da fase aquosa foi

ajustado em ~13 com NaOH 1N (volume total de ~8 ml) e a solução passada através de resina “Diaion HP20SS” eluindo-se primeiro com água, depois com misturas de acetona-água. A fração contendo produto (monitoramento ILCMS) foi concentrada, ajustada em pH 12 e liofilizada dando ácido 2-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-

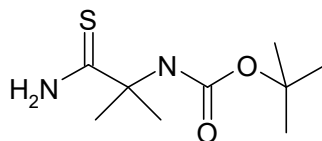
metilpropanóico, sal de dissódio (4,9 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 6,92 - 7,03 (m, 2 H) 6,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,58 (s, 2 H) 6,46 - 6,52 (m, 1 H) 6,09 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 1,44 (s, 6 H). MS (ESI): 550,0 [M+H]⁺.

[0701] O resíduo orgânico do tratamento acima foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com um gradiente de acetato de etila / hexanos. A fração a eluir em segundo lugar foi 2-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida. Frações contendo este material foram combinadas e evaporadas dando uma espuma branca (35 mg) que foi cristalizada de acetato de etila-hexanos. RMN ¹H (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 8,03 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,15 (br s, 1 H), 7,02 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 6,16 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H), 5,35 (br. s., 1 H), 5,07 (br. s, 2 H), 1,77 (s, 6 H). MS (ESI): 549,0 [M+H]⁺.

Exemplo 310: N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

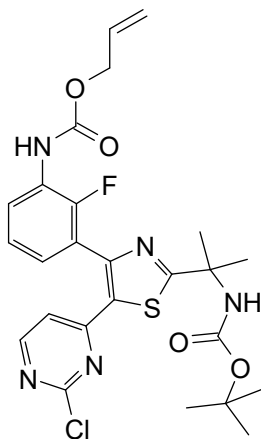


Etapa A: (2-amino-1,1-dimetil-2-tioxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletila



[0702] N^2 -{[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}-2-metilalaninamida (3,87 g, 19,13 mmol), reagente de Lawesson (7,74 g, 19,13 mmol) e tetraidrofurano (THF) (100 ml) foram aquecidos a 50 °C durante 3 horas. A reação foi concentrada, adicionou-se 150 cm³ de EtOAc e isto foi lavado com NaHCO₃ saturado (3x100 cm³), água e salmoura. A camada de EtOAc foi concentrada e o resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo-se com Hex a 1:1 de Hex/EtOAc dando o composto titular (2,04 g, 48 % de rendimento).

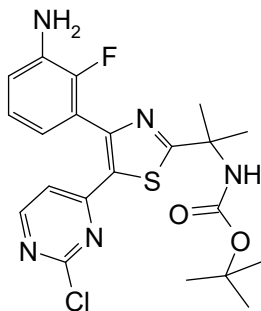
Etapa B: (3-{5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-[1-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)-1-metiletil]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)carbamato de 2-propen-1-ila



[0703] Adicionou-se N-bromossuccinimida (0,763 g, 4,29 mmol) a uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (1,5 g, 4,29 mmol) em diclorometano (DCM) (50 ml). Após 1 h de agitação, adicionou-se (2-amino-1,1-dimetil-2-tioxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletila (0,936 g, 4,29 mmol) à mistura de reação e isto foi aquecido a 80 °C durante 2h. A mistura de reação foi diluída com 150 cm³ de EtOAc e lavada com água (5 x 100 cm³). A camada de EtOAc foi secada sobre MgSO₄ e filtrada e concentrada em

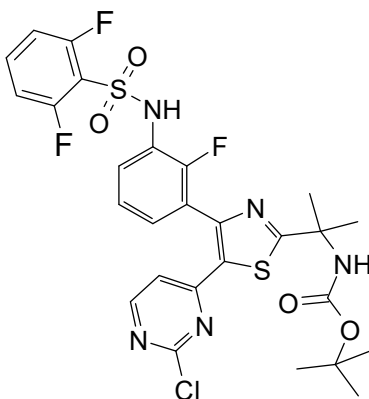
vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel usando Hex a 25 % de EtOAc em Hex dando o composto titular (1,28 g, 54 % de rendimento). MS (ESI): 548,3 [M+H]⁺

Etapa C: {1-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-metiletil}carbamato de 1,1-dimetiletila



[0704] A uma solução de (3-{5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-[1-((1,1-dimetiletil)óxi)carbonil]amino)-1-metiletil]-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil) carbamato de 2-propen-1-ila (1,28 g, 2,336 mmol), hidreto de tri-n-butil estanho (0,624 ml, 2,336 mmol) em diclorometano (DCM) (50 ml) adicionou-se tetraquis(trifenil-fosfino)paládio(0) (0,135 g, 0,117 mmol) seguido de água (0,2 ml). Após 30 min, a reação foi concentrada. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel dando o composto titular (0,81 g 74 % de rendimento). MS (ESI): 464,1 [M+H]⁺

Etapa D: {1-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metiletil} carbamato de 1,1-dimetiletila



[0705] A uma solução de {1-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-metiletil}carbamato de 1,1-dimetiletila (400

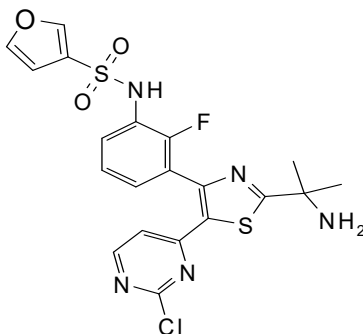
mg, 0,862 mmol) em piridina (50 ml) adicionou-se, por gotejamento, cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (238 mg, 1,121 mmol). Após 4 h, adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (0,20 g) à mistura de reação e isto foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel dando o composto titular (330 mg 59 % de rendimento). MS (ESI): 639,9 [M+H]⁺

Etapas E: N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

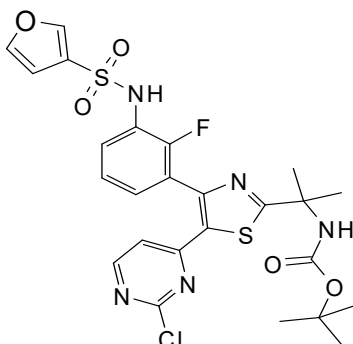
[0706] N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida foi dissolvido em 1,4-dioxano (40 ml) e foi desgaseificada durante 10 minutos. A esta solução adicionou-se complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) dicloreto diclorometano (0,017 g, 0,020 mmol) seguido de dimetil-zinco (0,406 ml, 0,812 mmol) e isto foi aquecido a 80 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi extinta por meio de adição de 1 ml de MeOH. A reação foi diluída com 50 ml de DCM e 50 ml de água, filtrada e as fases separadas. A água foi extraída com 50 cm³ de DCM (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água. As camadas de DCM foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (Hex:EtOAc). O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DCM e adicionou-se 3 ml de TFA e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de MeOH. Adicionou-se HCl concentrado (2 cm³) à mistura de reação e isto foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH, adicionou-se HCl e isto foi concentrado dando produto sal de HCl concentrado. A base livre foi obtida por meio de adição de NaHCO₃ saturado (22 cm³) ao sal de HCl, e isto foi extraído com DCM (3 x 30 cm³). Extratos de DCM foram lavados com salmoura e secados sobre MgSO₄, filtrados e

concentrados em vácuo dando o composto titular (43mg 20 % de rendimento). MS (ESI): 520,1 [M+H]⁺

Exemplo 311 :N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



Etapa A: [1-(5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletila

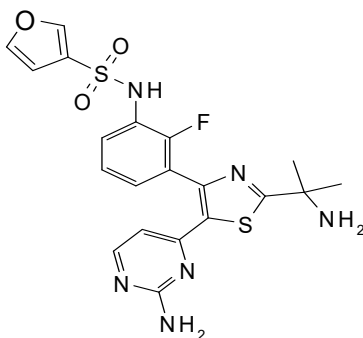


[0707] A uma solução de {1-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-metiletil}carbamato de 1,1-dimetiletila (400 mg, 0,862 mmol) em piridina (50 ml) adicionou-se cloreto de 3-furanosulfonila (144 mg, 0,862 mmol) (em 5 cm³ de DCM). Após 4 h, adicionou-se cloreto de 3-furanosulfonila (0,20 g) à mistura de reação e isto foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via Biotage (3:1-Hex/EtOAc; coluna sílica-gel 25M) dando o composto titular (460 mg 90 % de rendimento). MS (ESI): 594,2 [M+H]⁺

N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

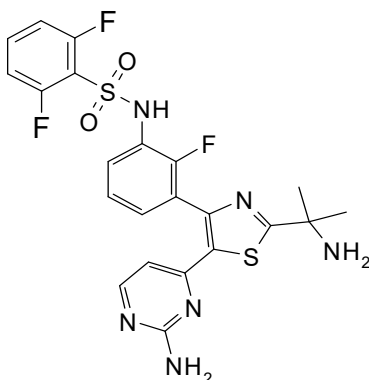
[0708] [1-(5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil) amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletila (310 mg, 0,522 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (40 ml) e foi desgaseificado durante 10 minutos. A esta solução adicionou-se complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloreto diclorometano (21,31 mg, 0,026 mmol) seguido de dimetil-zinco (0,522 ml, 1,044 mmol) e aquecido a 80 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi extinta por meio de adição de 1 ml de MeOH. A mistura de reação foi diluída com 50 ml de DCM e 50 ml de água, filtrada e fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 50 cm³ de DCM (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e secadas sobre MgSO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (Hex:EtOAc). O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DCM e adicionou-se 3 ml de TFA e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de MeOH e adicionou-se 3 cm³ de HCl conc. e concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH, adicionou-se HCl, e isto foi concentrado dando sal HCl do produto. Base livre foi obtida por meio de adição de 20 cm³ de NaHCO₃ saturado ao sal de HCl e isto foi extraído com DCM (3 x 30 cm³). Extratos de DCM foram lavados com salmoura e secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo dando o composto titular (68 mg 24 % de rendimento). MS (ESI): 574,1 [M+H]⁺

Exemplo 312 :N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-amino-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



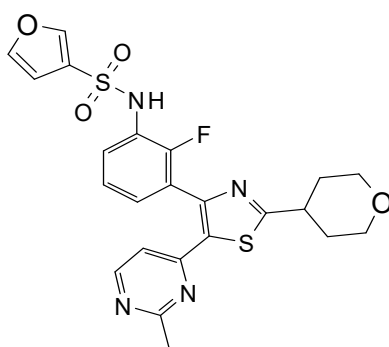
[0709] [1-(5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil) amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletila (100 mg, 0,168 mmol) e hidróxido de amônio (2 ml, 51,4 mmol) foi submetido a microondas a 90 °C durante 3 horas. A reação foi resfriada em banho de água gelada antes de se abrir o frasco para microondas de modo a aliviar a pressão. A reação foi concentrada à secua em vácuo. O resíduo foi diluído com 50 ml de DCM e 50 ml de água e o pH ajustado em cerca de 4 a 5 por meio de adição de HCl 1N e fases foram separadas. A água foi extraída com 50 cm³ de DCM (3 x 50 cm³). As fases de DCM combinadas foram lavadas com água e secadas sobre MgSO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DCM e adicionou-se 3 ml de TFA e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de MeOH e adicionou-se 3 ml de HCl concentrado e isto foi concentrado em vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em MeOH, adicionou-se HCl conc. e isto foi concentrado em vácuo dando o sal de HCl do produto. Base livre foi obtida por meio de adição de 20 cm³ de NaHCO₃ saturado ao sal de HCl e isto foi extraído com DCM (3 x 30 cm³). Extratos de DCM foram lavados com salmoura e secados sobre MgSO₄, filtrados, e concentrados em vácuo dando o composto titular (48 mg 60 % de rendimento). MS (ESI): 474,8 [M+H]⁺

Exemplo 313 :N-{3-[2-(1-amino-1-metiletil)-5-(2-amino-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



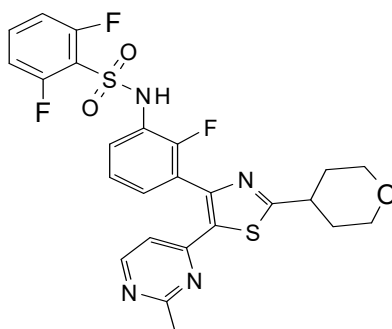
[0710] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 312 usando {1-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il)-1-metiletil} carbamato de 1,1-dimetiletila (100 mg, 0,156 mmol) e hidróxido de amônio (2 ml, 51,4 mmol) a 90 °C durante 3 horas, o composto titular foi obtido como um sólido (37 mg 45 % de rendimento). MS (ESI): 521,2 [M+H]⁺

Exemplo 314: N-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



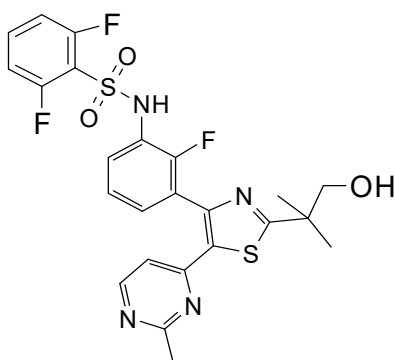
[0711] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida (200 mg, 0,384 mmol) e dimetil-zinco (384 µl, 0,768 mmol) a 80 °C durante 3 horas, o composto titular foi obtido como um sólido (60 mg, 31 % de rendimento). MS (ESI): 500,8 [M+H]⁺

Exemplo 315: 2,6-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



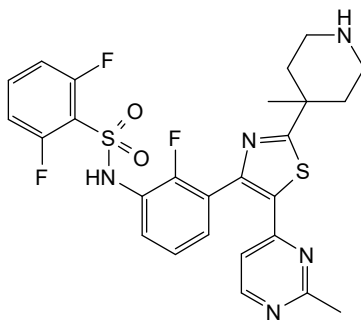
[0712] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (300 mg, 0,529 mmol) e dimetil-zinco (529 µl, 1,058 mmol) a 80 °C durante 3 horas, o composto titular foi obtido como um sólido (60 mg, 31 % de rendimento). MS (ESI): 547,1 [M+H]⁺

Exemplo 316: 2,6-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida



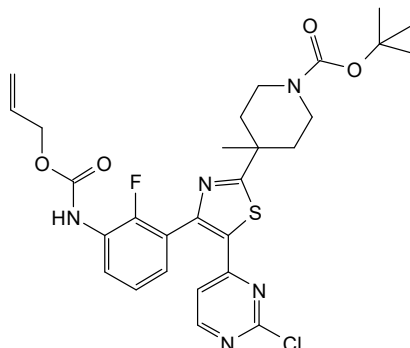
[0713] De acordo com um procedimento análogo ao procedimento descrito no Exemplo 25 usando N-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida (200 mg, 0,360 mmol) e dimetil-zinco (0,360 ml, 0,721 mmol) a 80 °C durante 3 horas, o composto titular foi obtido como um sólido (8 mg, 4 % de rendimento). MS (ESI): 534,9 [M+H]⁺

Exemplo 317: 2,6-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(4-metil-4-piperidinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil} benzenossulfonamida

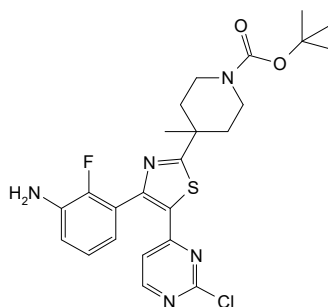


Etapa A: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(2-fluoro-3-[(2-propen-1-

ilóxi)carbonil]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



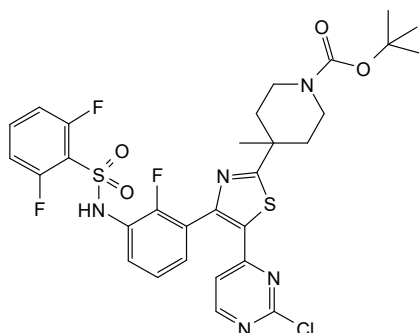
[0714] A uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}carbamato de 2-propen-1-ila (0,738 g, 2,110 mmol) em N,N-dimetilacetamida (8 ml) adicionou-se NBS (0,376 g, 2,110 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1,5 h. Adicionou-se 4-(aminocarbonotioil)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (0,545 g, 2,110 mmol) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 30 min. A mistura de reação foi resfriada, extinta com água (20 ml), e extraída com EtOAc (3x). Os extrato foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (hexano/EtOAc, de 0 a 100 %) dando o composto titular (670 mg). MS (ESI): 588,2 [M+1]⁺.
Etapa B: 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0715] A uma solução de 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(2-fluoro-3-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (670 mg, 1,139 mmol) em diclorometano (8 ml) adicionou-se tributilestanano (332 mg, 1,139 mmol),

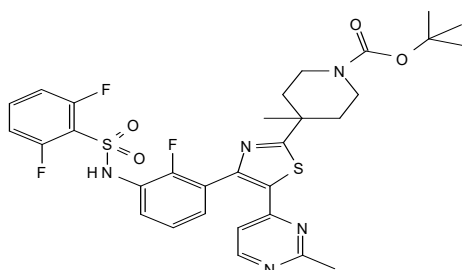
tetraquis (65,8 mg, 0,057 mmol) e água (66 µl, 3,66 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (hexano/EtOAc, de 0 a 100 %) dando o composto titular (482 mg). MS (ESI): 504,2 [M+1]⁺.

Etapa C: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0716] A uma solução de 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (200 mg, 0,397 mmol) em piridina (2 ml) adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (130 mg, 0,612 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 5 h. A mistura de reação foi extinta com água (5 ml) e extraída com EtOAc (3x). O extrato foi secado, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 a 100 % de EtOAc/hexano) dando o composto titular (220 mg). MS (ESI): 680,4 [M+1]⁺.

Etapa D: 4-[4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

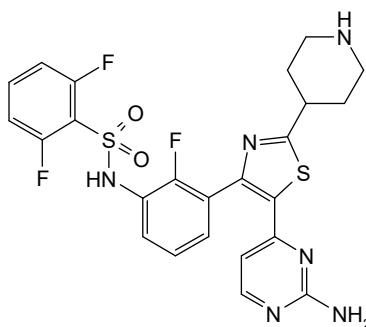


[0717] 4-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (150 mg, 0,221 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e a solução foi desgaseificada durante 10 min. Adicionou-se então produto de adição química de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,00 mg, 0,011 mmol) e dimetil-zinco (0,221 ml, 0,441 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 1 h. A mistura de reação foi extinta com metanol (3 ml) e água (10 ml) e extraída com EtOAc (3X). O extrato foi secado sobre Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 % a 100 % de EtOAc/hexano) dando o composto titular (75 mg). MS (ESI): 660,5 $[\text{M}+1]^+$.

Etapas E: 2,6-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(4-metil-4-piperidinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida

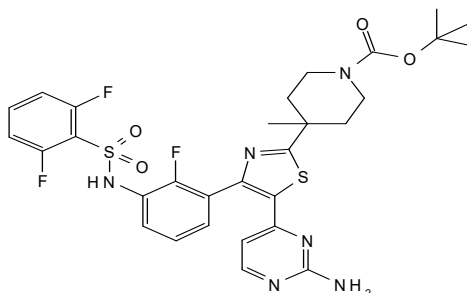
[0718] A uma solução de 4-[4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil] amino}-2-fluorofenil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (72 mg, 0,109 mmol) em diclorometano (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado dando o composto titular (38 mg). MS (ESI): 560,0 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 318: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: 4-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

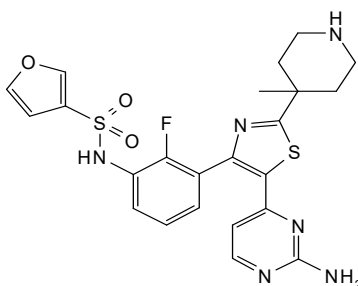


[0719] Uma suspensão de 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (39 mg, 0,057 mmol) em solução de hidróxido de amônio (28 %, 2 ml, 51,4 mmol) fechado hermeticamente em um tubo de microondas de 5 ml foi aquecida a 90 °C durante 3 h em condições de microondas. A mistura foi concentrada e secada sob alto vácuo dando o composto titular (40 mg). MS (ESI): 661,4 [M+1]⁺.

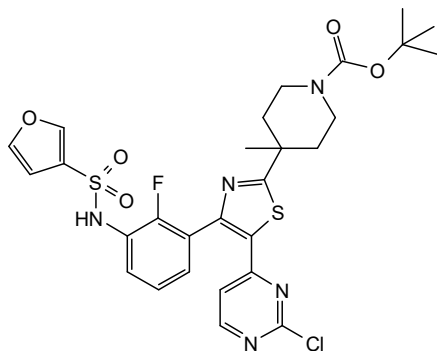
Etapas B: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0720] A uma solução de 4-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (94 mg, 0,145 mmol) em diclorometano (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizada dando o composto titular (56 mg). MS (ESI): 547,1 [M+1]⁺.

Exemplo 319: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-metil-4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

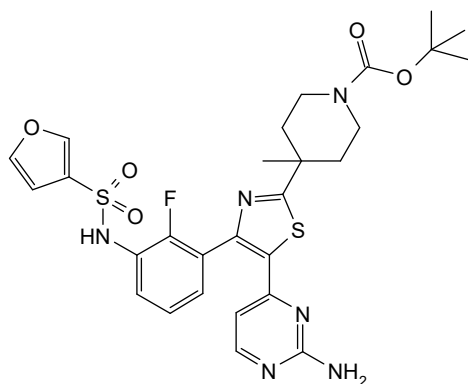


Etapa A: 4-(5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0721] A uma solução de 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (280 mg, 0,556 mmol) em piridina (3 ml) adicionou-se cloreto de 3-furanosulfonila (139 mg, 0,833 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 3 h. A mistura de reação foi extinta com água (5 ml) e extraída com EtOAc (3x). O extrato foi secado, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 a 100 % de EtOAc/hexano) ao composto titular (310 mg). MS (ESI): 634,1 [M+1]⁺.

Etapa B: 4-(5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



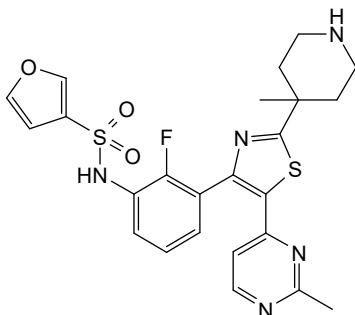
[0722] Uma suspensão de 4-(5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (65 mg, 0,103 mmol) em solução

de hidróxido de amônio (28 %, 2 ml, 51,4 mmol) fechado hermeticamente em um tubo de microondas de 5 ml foi aquecida a 90 °C durante 3 h em condições de microondas. A mistura foi concentrada e secada sob alto vácuo ao composto titular (64 mg). MS (ESI): 558,6 [M+1-56]⁺.

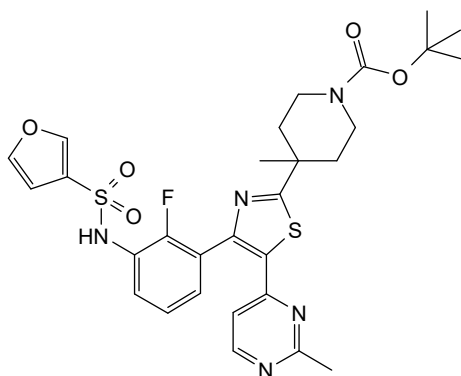
Etapa C: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-metil-4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

[0723] A uma solução de 4-(5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (64 mg, 0,104 mmol) em diclorometano (DCM) (2 ml) adicionou-se TFA (500 µl, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado ao composto titular (37 mg). MS (ESI): 515,2 [M+1]⁺.

Exemplo 320: *N*-{2-fluoro-3-[2-(4-metil-4-piperidinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida



Etapa A: 4-[4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

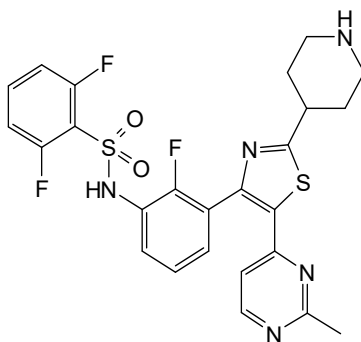


[0724] 4-(5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (130 mg, 0,205 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e a solução foi desgaseificada durante 10 min. Adicionou-se produto de adição química de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8,37 mg, 10,25 μmol) e dimetil-zinco (0,205 ml, 0,410 mmol) à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 1 h. A reação foi extinta com metanol (3 ml) e água (10 ml) e extraída com EtOAc (3X). O extrato foi secado sobre Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 % a 100 % de EtOAc/hexano) dando o composto titular (100 mg). MS (ESI): 557,7 $[\text{M}+1]^+$.

Etapla B: *N*-{2-fluoro-3-[2-(4-metil-4-piperidinil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida

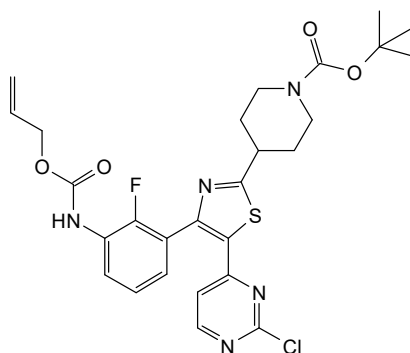
[0725] A uma solução de 4-[4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (98 mg, 0,160 mmol) em diclorometano (DCM) (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado ao composto titular (26 mg). MS (ESI): 514,2 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 321: 2,6-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida

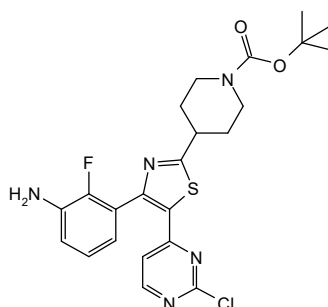


Etapla A: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(2-fluoro-3-[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-

dimetiletila



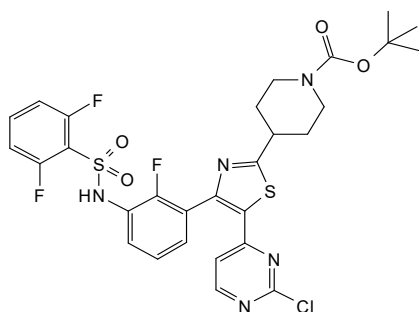
[0726] A uma solução de {3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-fluorofenil}-carbamato de 2-propen-1-ila (1,43g, 4,09 mmol) em N,N-dimetilacetamida (DMA) (15 ml) adicionou-se NBS (0,728 g, 4,09 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. Adicionou-se 4-(Aminocarbonotioil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (0,999 g, 4,09 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 25 min. A mistura foi resfriada, extinta com água (30 ml) e extraída com EtOAc (3x). O extrato foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (hexano/EtOAc, de 0 a 100 %) dando 1,34 g do composto titular. MS (ESI): 574,2 [M+1]⁺.
Etapa B: 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0727] 4-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-(2-fluoro-3-{[(2-propen-1-ilóxi)carbonil]amino}fenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (855 mg, 1,489 mmol) foi dissolvido em diclorometano (DCM) (8 ml). A esta solução adicionou-se tributilestanano (433 mg, 1,489 mmol), tetraquis (86 mg, 0,074 mmol) e água (0,083 ml, 4,62 mmol), e a

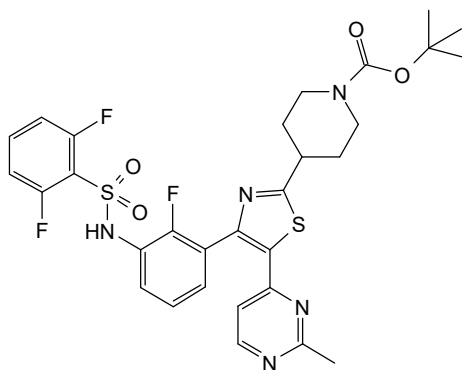
mistura de reação foi agitada durante 1 h e concentrada. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 0 a 100 % de EtOAc/hexano) dando 690 mg do composto titular. MS (ESI): 490,1 [M+1]⁺.

Etapa C: 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0728] A uma solução de 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (300 mg, 0,612 mmol) em piridina (3 ml) adicionou-se cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila (130 mg, 0,612 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 3 h. A mistura de reação foi extinta com água (5 ml) e extraída com EtOAc (3x). Os extratos foram secados, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 a 100 % de EtOAc/hexano) dando 324 mg do composto titular. MS (ESI): 610,1 [M+1-56]⁺.

Etapa D: 4-[4-(3-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

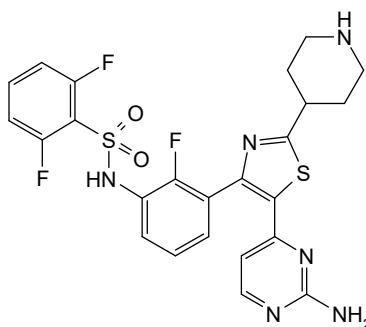


[0729] 4-[5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (167 mg, 0,251 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e a solução foi desgaseificada durante 10 min. Adicionou-se produto de adição química de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,24 mg, 0,013 mmol) e dimetil-zinco (0,251 ml, 0,501 mmol) à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 1 h. A reação foi extinta com metanol (3 ml) e água (10 ml) e extraída com EtOAc (3X). O extrato foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 % a 100 % de EtOAc/hexano) dando o composto titular (120 mg). MS (ESI): 646,3 [M+1]⁺.

Etapas D: 2,6-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenossulfonamida

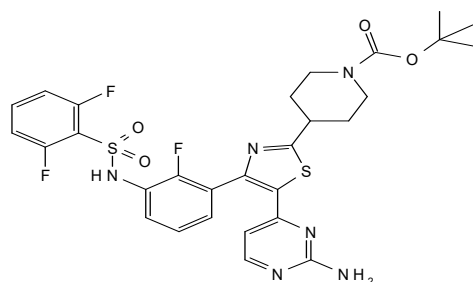
[0730] A uma solução de 4-[4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (60 mg, 0,093 mmol) em diclorometano (DCM) (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 µl, 6,49 µmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado dando 32 mg de composto titular. MS (ESI): 546,1 [M+1]⁺.

Exemplo 322: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida



Etapas A: 4-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-

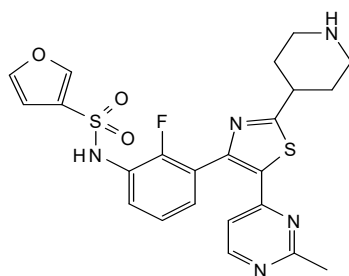
piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



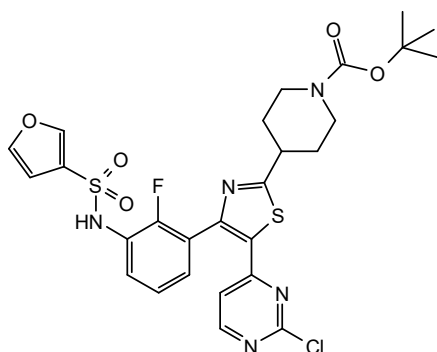
[0731] Uma suspensão de 4-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (110 mg, 0,165 mmol) em solução de hidróxido de amônio (28 %, 2 ml, 51,4 mmol) fechada hermeticamente em um tubo de microondas de 5 ml foi aquecida a 90 °C durante 3 h em condições de microondas. A mistura foi concentrada e secada sob alto vácuo dando 98 mg do composto titular. MS (ESI): 647,3 [M+1]⁺.

Etapas B: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida

[0732] A uma solução de 4-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(3-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (94 mg, 0,145 mmol) em diclorometano (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado dando 52 mg do composto titular. MS (ESI): 547,1 [M+1]⁺.
Exemplo 323: *N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida

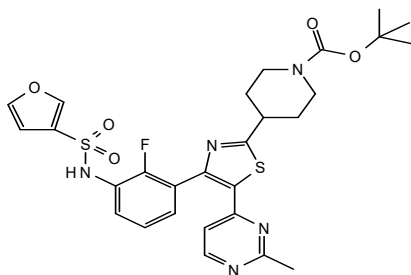


Etapa A: 4-(5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



[0733] A uma solução de 4-[4-(3-amino-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (300 mg, 0,612 mmol) em piridina (3 ml) adicionou-se cloreto de 3-furanosulfonila (153 mg, 0,918 mmol, e a mistura de reação foi agitada durante 3 h. A mistura de reação foi extinta com água (5 ml) e extraída com EtOAc (3x). O extrato foi secado, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 a 100 % de EtOAc/hexano) dando 310 mg do composto titular. MS (ESI): 620,2, 622,2 [M+1]⁺.

Etapa B: 4-[4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila



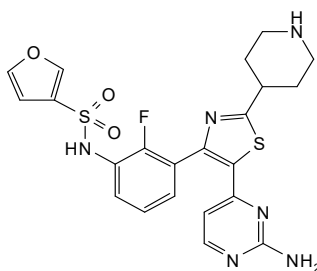
[0734] 4-(5-(2-Cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (150 mg, 0,242 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e a solução foi degaseificada durante 10 min. Adicionou-se produto de adição química de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13,83 mg, 0,017 mmol) e dimetil-zinco

(0,242 ml, 0,484 mmol) à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 1 h. A reação foi extinta com metanol (3 ml) e água (10 ml) e extraída com EtOAc (3X). O extrato foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna (de 40 % a 100 % de EtOAc/hexano) dando o composto titular (118 mg). MS (ESI): 600,3 [M+1]⁺.

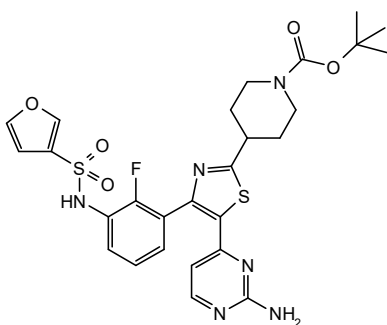
Etapas C: *N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metil-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-3-furanosulfonamida

[0735] A uma solução de 4-[4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-2-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (115 mg, 0,192 mmol) em diclorometano (2 ml) adicionou-se TFA (0,015 ml, 0,192 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado dando 62 mg do composto titular. MS (ESI): 500,3 [M+1]⁺.

Exemplo 324: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida



Etapas A: 4-(5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

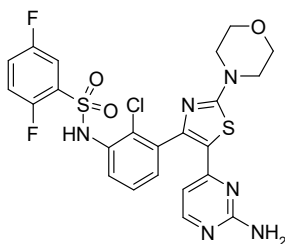


[0736] Uma suspensão de 4-(5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonyl)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (53 mg, 0,085 mmol) em hidróxido de amônio solução (28 %, 2 ml, 51,4 mmol) fechada hermeticamente em um tubo de microondas de 5 ml foi aquecida a 90 °C durante 3 h em condições de microondas. A mistura foi concentrada e secada sob alto vácuo dando 49 mg do composto titular. MS (ESI): 501,1 [M+1]⁺.

Etapas B: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-piperidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-3-furanosulfonamida

[0737] A uma solução de 4-(5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-{2-fluoro-3-[(3-furanilsulfonyl)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (46 mg, 0,077 mmol) em diclorometano (2 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml, 6,49 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando RP-HPLC. O sal de TFA foi neutralizado dando 22 mg do composto titular. MS (ESI): 501,1 [M+1]⁺.

Exemplo 325: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-clorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida



[0738] Uma suspensão de *N*-{2-Cloro-3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida (20 g, 34,3 mol) e hidróxido de amônio saturado (275 ml) foi aquecida em um reator de Parr com capacidade de 1 l a 120 °C e de 195 a 200 psi [1345,5 kPa a 1380 kPa = kPa] durante 18 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido recolhido por meio de filtração, lavado com etanol e secado dando sal de amônio do composto-alvo (18,22 g). A mistura foi suspensa entre acetato de etila (1 l) e água (0,5 l), o pH da

mistura agitada foi ajustado cuidadosamente a 60 °C a ~6,5 (primeiro com HCl 6N, depois com HCl 1N) e a mistura foi filtrada enquanto ainda quente. A fase orgânica separada foi lavada com água, secada, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a cerca de 1/3 do volume original, sendo que durante este tempo grande quantidade de sólido foi produzida; o sólido amarelo claro foi removido por filtração, lavado com mais acetato de etila e secado dando o composto titular que foi obtido como um sólido amarelo claro (12 g, 21,2 mol, 62 % de rendimento). (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,76 (br. s., 1 H), 7,91 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,40 (m, 5 H), 7,47 - 7,52 (m, 3 H), 7,39 (dd, $J=5,8$, 3,5 Hz, 1 H), 6,56 (br. s, 2H), 5,60 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 4 H), 3,55 (d, $J=4,3$ Hz, 4H), MS (ESI): 565,0 $[M+H]^+$.

Biological Exemplos

[0739] Compostos da presente invenção foram testados quanto à atividade inibidora de proteína quinase B-Raf em ensaios de fosforilação de substrato e ensaios de proliferação de células.

A. Ensaio de enzima B-Raf:

[0740] Compostos da presente invenção foram testados quanto à atividade inibidora da proteína serina quinase B-Raf em um ensaio *B-Raf Accelerated MEK ATPase* (BRAMA). Usou-se *Baculovirus-expressed His6-tagged BRAFV600E full-length* (amino ácidos de 2 a 766) no ensaio BRAMA. O ensaio BRAMA é um ensaio de alta sensibilidade que mede uma hidrólise de ATP mediada com MEK intrínseca não-acoplada de fosforilação ERK a jusante por meio de acoplamento da formação de ADP à oxidação de NADH por meio das enzimas piruvato quinase e lactato desidrogenase. Quando a produção de ADP é iniciada por meio de adição de quantidades catalíticas de uma enzima Raf ativada e MEK não-fosforilado, observa-se robusta produção de ADP concomitante com fosforilação de MEK mediada com Raf. O método é revelado em: C. Rominger, M. Schaber, E. May. Assay

for B-Raf Activity Based on Intrinsic MEK ATPase Activity. Statutory Invention Registration 11/084.993 (março de 2005) mas inclui as seguintes alterações: 1) o ensaio foi realizado com uma concentração final de MEK de 150 nM e 2) o ensaio foi lido como ponto de equivalência simples em lugar de uma leitura cinética.

[0741] A aceleração da atividade de ATPase de MEK foi determinada a partir dos dados e plotados como uma função da concentração de inibidor dando curvas concentração-resposta, de que os valores de pIC50 foram gerados após protocolo de adequação de pIC50 convencional.

[0742] Muitos dos compostos exemplificados [dos] Exemplos de 1 a 217 foram passados pelo ensaio indicado (A). Os resultados são reportados na Tabela 1a a seguir em que a maior pIC50 para a uma ou mais passagens de cada composto analisado é categorizada como indicado. Na tabela a seguir:

“+” indica nenhuma medição de pIC50 maior do que 6 contra B-Raf

“++” indica pelo menos uma medição de pIC50 maior do que 6 contra B-Raf mas nenhuma medição maior do que pIC50 de 7; e

“+++” indica pelo menos uma medição de pIC50 de [] maior do que 7 contra B-Raf.

Tabela 1a - atividade de --B-Raf

Exemplo	Atividade
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
7	++
8	+++

Exemplo	Atividade
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++

Exemplo	Atividade
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++

Exemplo	Atividade
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	++
49	++
50	++
51	+
52	++
53	+++
54	+++
55	++

Exemplo	Atividade
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	++
85	++
86	+++

Exemplo	Atividade
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	NT
109	+++
110	++
111	+++
112	++
113	+++
114	++
115	+
116	+++
117	+++

Exemplo	Atividade
118	+++
119	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	+++
133	++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++

Exemplo	Atividade
149	+++
150	++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	++
162	++
163	+
164	+
165	++
166	++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	++
174	++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++

Exemplo	Atividade
180	+++
181	++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++

Exemplo	Atividade
211	+++
212	+++
213	+++

Exemplo	Atividade
214	+++
215	+++
216	+++

Exemplo	Atividade
217	+++

[0743] Em um momento após as passagens de ensaio mostradas na Tabela 1a, acima, muitos dos compostos exemplificados Exemplos de 1 a 217 foram novamente passados, e muitos dos compostos exemplificados dos Exemplos de 218 a 325 foram passados uma ou mais vezes no ensaio indicado (A). Os resultados são indicados na Tabela 1b a seguir, em que a pIC₅₀ média para a uma ou mais passagens de cada composto analisado é categorizada como indicado. Na tabela a seguir:

[0744] Valores de pIC₅₀ para os compostos dos exemplos foram categorizados por meio de inibição relativa de B-Raf. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

B-Raf pIC ₅₀	Exemplo nº
8,5 e acima	1, 2, 11-15, 18, 20, 21, 24, 26, 30-33, 40-43, 45, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 74, 75, 78, 79, 81, 83, 91, 96-99, 101, 103, 104, 105, 107, 117, 118, 130, 132, 135, 137, 138, 142, 144, 154-157, 176, 177, 179, 182, 185, 187-192, 194-199, 201, 203, 207-214, 217, 218, 221, 223, 224, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 238, 240-245, 252, 256, 258-270, 273, 280, 281, 290-307, 309, 312, 319, 320, 322, e 324

B-Raf pIC ₅₀	Exemplo nº
>7,5 - <8,5	3, 8, 10, 16, 17, 19, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 34, 35, 39, 44, 46, 47, 53, 59, 70, 71, 73, 76, 77, 80, 87, 88, 92, 93, 94, 100, 102, 106, 115, 116, 120, 121, 125, 128, 129, 134, 136, 139, 140, 141, 143, 148, 151, 152, 153, 180, 184, 186, 193, 200, 204, 205, 206, 215, 216, 219, 220, 222, 225, 229, 235, 237, 239, 246-251, 253, 254, 255, 257, 271, 272, 274-279, 283, 286, 287, 311, 313-315, 316, 321, e 323
6,0-7,5	4-7, 9, 36, 37, 38, 48, 49, 50, 52, 55, 63, 68, 68, 84, 85, 86, 89, 90, 95, 109-114, 119, 122, 123, 124, 126, 127, 131, 133, 145, 146, 147, 149, 150, 158-162, 165-168, 175, 178, 181, 183, 202, 282, 284, 285, 288, 289, e 310

B. Ensaios celulares - Ensaio de Inibição de Crescimento Celular

[0745] Células de tumor do colon humano (Colo205) foram cultivadas em RPMI (Mediatech 50-020-PB) contendo 10 % de FBS e 1 % de penicilina-estreptomicina. Células de câncer de[] melanoma humano (SK-MEL-28) foram cultivadas em EMEM com aminoácidos não-essenciais (Mediatech 50-011-PB) contendo 10 % de FBS, 1 % de piruvato de sódio (JT Baker 3354-04), e 1 % de penicilina-estreptomicina. Todas as linhas de células foram mantidas a 37°C em uma incubadora umidificada, com 5 % de CO₂, 95 % de ar. Células foram colhidas usando tripsina/EDTA (Invitrogen 25200), contadas usando um hemocitômetro, e plaqueadas. Para ensaios de 96 poços (usando placas NUNC brancas de área plena nº de catálogo 136102), células foram plaqueadas em 105 µl nas seguintes densidades (células/poço): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500. Para ensaios com 384 poços (placas NUNC brancas de área plena, nº de catálogo 781080),

células foram plaqueadas em 48 µl nas seguintes densidades (células/poço): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500.

[0746] No dia seguinte, compostos foram diluídos como a seguir: Para ensaios de 96 poços, 13,5 µl de composto em DMSO foram diluídos usando nove (9) diluições seriais a 1:3 de 4,5 µl em 9 µl de DMSO. Adicionou-se meio (270 µl/poço de RPMI com 10 % de FBS e 1 % de penicilina-estreptomicina) nas placas. Frações (7 µl) foram adicionadas às células no ensaio final dando uma concentração final de DMSO de 0,2 %. No caso de ensaios com 384 poços, 15 µl de composto em DMSO foram diluídos usando nove (9) diluições seriais a 1:3 de 5 µl em 10 µl de DMSO, seguido de uma diluição adicional de 5 µl de composto com 95 µl de meio, de que 2 µl foram adicionados às células no ensaio final dando uma concentração final de DMSO de 0,2 %. Células foram incubadas a 37°C, 5 % de CO₂ durante 3 dias.

[0747] O ATP total foi medido (como uma estimativa substituta do número de células) usando reagente CellTiter-Glo® (Promega G7571). Em resumo, placas foram removidas da incubadora e deixadas equilibrar à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se reagente CellTiter-Glo® (25 µl ou 55 µl para ensaios de 384 poços ou 96 poços, respectivamente) em cada poço, e placas foram agitadas em um agitador orbital de placas durante 2 minutos. Placas foram incubadas sem agitação durante mais 30 minutos e lidas em uma leitora LJI Analyst GT em modo luminômetro com um tempo de integração de 0,5 segundos por poço. O percentual de inibição do crescimento celular foi calculado relativamente a poços de controle tratados com veículo DMSO. A concentração de composto requerida para da 50 % de inibição do crescimento de células de controle tratadas com veículo (IC₅₀) foi interpolada usando-se uma adequação de 4 parâmetros para determinar IC₅₀ usando-se a seguinte equação: $Y = A + ((B - A) / (1 + ((C/X)^D)))$ em que X = IC₅₀.

[0748] Muitos dos compostos dos Exemplos 1-217 foram passados pelo ensaio indicado e os resultados são reportados na Tabela 2a a seguir. Na tabela a seguir:

“+” indica que o composto apresentou atividade de $>1 \mu\text{M}$ em células de tumor Colo205;

“++” indica que o composto apresentou atividade entre 100 nM e $1 \mu\text{M}$ em células de tumor Colo205; e

“+++” indica que o composto apresentou atividade inferior a 100 nM em células de tumor Colo205.

Tabela 2a - Atividade em células de tumor Colo205

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
1	+++	19	+++	37	++
2	+++	20	+++	38	+
3	+++	21	++	39	++
4	++	22	+++	40	++
5	++	23	++	41	+++
6	+	24	+++	42	+++
7	+	25	++	43	++
8	++	26	+++	44	+
9	+	27	++	45	++
10	+++	28	+++	46	++
11	+++	29	++	47	++
12	+++	30	+++	48	++
13	+++	31	+++	49	++
14	+++	32	+++	50	+
15	+++	33	+++	51	+
16	+++	34	+	52	++
17	+++	35	++	53	+++
18	+++	36	+	54	+++

Exemplo	Atividade
55	++
56	+++
57	+++
58	+++
59	++
60	+++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	++
73	+
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	++
81	+++
82	+++

Exemplo	Atividade
83	+++
84	+
85	+
86	+
87	++
88	++
89	++
90	++
91	+++
92	+++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++
106	++
107	+++
108	NT
109	+
110	NT

Exemplo	Atividade
111	NT
112	NT
113	NT
114	NT
115	+
116	+++
117	+++
118	++
119	+
120	++
121	++
122	+
123	++
124	++
125	++
126	++
127	+
128	+
129	++
130	+++
131	+
132	++
133	+
134	++
135	++
136	++
137	+++
138	+++

Exemplo	Atividade
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	++
144	+++
145	++
146	++
147	++
148	+
149	++
150	++
151	++
152	+++
153	+++
154	++
155	++
156	+++
157	+++
158	+
159	++
160	++
161	+
162	++
163	+
164	+
165	++

Exemplo	Atividade
166	++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	++
174	++
175	++
176	+++
177	+++
178	++
179	+++
180	++
181	+
182	+++
183	+
184	+++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++

Exemplo	Atividade
193	++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	++
199	+++
200	++
201	+++
202	+
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	NT
217	NT

[0749] Em um momento após as passagens de ensaio mostradas na Tabela 2a, acima, muitos dos compostos exemplificados [] Exemplos

de 1 a 217 foram passadas novamente, e muitos dos compostos exemplificados dos Exemplos de 218 a 325 foram passados uma ou mais vezes no ensaio indicado (B). Os resultados são reportados na Tabela 2b a seguir em que a inibição média para a uma ou mais passagens de cada composto analisado é categorizada como indicado. Na tabela a seguir:

[0750] Valores de IC₅₀ (nM) para compostos de exemplos selecionados foram categorizados por meio da inibição relativa da proliferação de células. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

IC ₅₀ para Colo205	Exemplo nº
< 100 nM	1, 2, 3, 10-20, 22, 26, 28,30, 31,32, 33, 41, 42, 53, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 64, 65, 66, 67, 74, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 91, 92, 96-98,101, 103, 104, 105, 107, 116, 117, 130, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 152, 153, 156, 157, 176, 179, 182, 184, 185, 188, 189, 190, 191, 195, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 206-253, 255, 256, 258, 259, 262, 264, 266, 269, 281, e 295
de 100 nM a 1000 nM	8, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 35, 37, 39, 40, 43, 45-49, 52, 55, 59, 61, 62, 63, 69-72, 76, 80, 97, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 99, 100, 102, 106, 113, 118, 120, 121, 123-126, 129, 132, 134, 135, 136, 139, 143, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 160, 162, 165, 166, 167, 168, 175, 178, 180, 186, 192, 193, 198, 200, 205, 254, 263, 267, 270, 271, 272, 278, 280, e 282-287
> 1000 nM - 10µM	4-7, 9, 34, 38, 44, 50, 51, 68, 73, 84, 86, 109, 110, 111, 112, 115, 122, 127, 128, 133, 148, 158, 161, 163, 164, 177, 181, 183, 187, e 202

[0751] Muitos dos compostos dos Exemplos de 1 a 217 foram

passados pelo ensaio indicado, e os resultados são reportados na Tabela 3a a seguir. Na tabela a seguir:

“+” indica que o composto apresentou atividade de $>1 \mu\text{M}$ em células de tumor SK-MEL-28;

“++” indica que o composto apresentou atividade entre 100 nM e $1 \mu\text{M}$ em células de tumor SK-MEL-28; e

“+++” indica que o composto apresentou atividade inferior a 100 nM em células de tumor SK-MEL-28.

Tabela 3a -- Atividade em células de tumor SK-MEL-28

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
1	+++	22	+++	43	++
2	+++	23	++	44	+
3	+++	24	+++	45	++
4	++	25	+++	46	++
5	++	26	+++	47	++
6	+	27	++	48	++
7	+	28	+++	49	++
8	++	29	++	50	+
9	+	30	+++	51	+
10	+++	31	+++	52	++
11	+++	32	+++	53	+++
12	+++	33	+++	54	+++
13	+++	34	+	55	+
14	+++	35	++	56	+++
15	+++	36	+	57	+++
16	+++	37	++	58	+++
17	+++	38	+	59	++
18	+++	39	++	60	+++
19	+++	40	++	61	++
20	+++	41	+++	62	++
21	++	42	+++	63	++

Exemplo	Atividade
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	+
74	++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+
85	+
86	+
87	++
88	+
89	++
90	++
91	+++
92	+++
93	++
94	++

Exemplo	Atividade
95	++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++
106	++
107	+++
108	NT
109	+
110	NT
111	NT
112	NT
113	NT
114	NT
115	+
116	+++
117	+++
118	++
119	+
120	++
121	++
122	+
123	+
124	++
125	++

Exemplo	Atividade
126	++
127	+
128	+
129	++
130	+++
131	+
132	++
133	+
134	++
135	+++
136	++
137	+++
138	+
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	++
144	+++
145	++
146	++
147	++
148	+
149	++
150	++
151	++
152	+++
153	+++
154	++
155	++
156	+++

Exemplo	Atividade
157	+++
158	+
159	++
160	++
161	+
162	++
163	+
164	+
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	+
174	++
175	++
176	+++
177	+++
178	++
179	+++
180	++
181	+
182	+++
183	+
184	+++
185	+++
186	++
187	+++

Exemplo	Atividade
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++
193	++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	++
199	+++
200	++
201	+++
202	++
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	NT
217	NT

[0752] Em um momento após as passagens de ensaio mostradas na Tabela 3a, acima, muitos dos compostos exemplificados Exemplos de 1 a 217 foram novamente passados uma ou mais vezes no ensaio indicado (B). Os resultados são reportados na Tabel 3b a seguir, em que a inibição média para a uma ou mais passagens de cada composto analisado é categorizada como indicado. Na tabela a seguir:

[0753] Valores IC₅₀ (nM) para compostos de compostos selecionados foram categorizados por meio de inibição relativa de proliferação celular. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

IC ₅₀ para SK-MEL-28	Exemplo nº
< 100 nM	1,2, 3, 10-20, 22, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 42, 53, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 64, 65, 66, 67, 72, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 91, 92, 96, 97, 98, 101, 103, 104, 105, 107, 116, 117, 130, 135, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 152, 153, 156, 157, 176, 179, 182, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 206-249, 251-256, 258, 259, 262, 264, 265, 266, 271, 272, 281, e 295
de 100 nM a 1000 nM	4, 5, 8, 21, 23, 24, 27, 29, 35, 37, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 59, 61, 62, 63, 69, 70, 71, 74, 76, 80, 87, 89, 90, 93, 94, 95, 99, 100, 102, 106, 113, 118, 120, 121, 124, 125, 126, 129, 132, 134, 136, 139, 143, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 160, 162, 165, 166, 168, 175, 178, 180, 186, 193, 198, 200, 202, 205, 250, 263, 267, 269, 270, 278, 280, 283, 284, 286, e 287
> 1000 nM - 10µM	6, 7, 9, 34, 38, 44, 50, 51, 55, 68, 73, 86, 88, 109, 110, 111, 115, 119, 122, 123, 127, 131, 133, 148, 158, 161, 164, 167, 177, 181, 183, 282, e 285

C. Linhas de células de câncer mutantes

[0754] Vinte e duas (22) linhas de células de câncer codificando a mutação B-Raf V600E, cultivadas geralmente de acordo com instruções fornecidas pelo fornecedor de cultura de células *American Type Culture Collection*, Manassas, VA, foram testadas quanto à sensibilidade ao composto do exemplo 58a em um ensaio de proliferação de 3 dias. Dados demonstraram que 16 de 22 linhas de células de câncer codificando B-Raf V600E foram sensíveis com $gIC_{50} < 100nM$ enquanto que 2 de 22 demonstraram uma resposta intermediária ($gIC_{50} \geq 100nM$ e $< 1000nM$) e 4 de 22 não foram sensíveis ($gIC_{50} > 1000M$) ao composto. A atividade do composto do exemplo 58a contra linha de células de câncer mutantes B-Raf V600E é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4

Linha de células	Origem do tecido	BRAF	gIC_{50} média (nM)
MALME-3M	Pele	V600E	(+++)
UACC-62	Pele	V600E	(+++)
C32TG	Pele	V600E	(+++)
SK-MEL-1	Pele	V600E	(+++)
UCLA-SO-M14	Pele	V600E	(+++)
SK-MEL-28	Pele	V600E	(+++)
DU4475	Mama	V600E	(+++)
WM115	Pele	V600D, V600E	(+++)
UACC-257	Pele	V600E	(+++)
COLO 205	Colo	V600E	(+++)
SK-MEL-3	Pele	V600E	(+++)
A375P F11 s	Pele	V600E	(+++)
SH-4	Pele	V600E	(+++)
A101 D	Pele	V600E	(+++)
ES-2	Ovário	V600E	(+++)
HT-29	Colo	T119S, V600E	(+++)

Linha de células	Origem do tecido	BRAF	gIC ₅₀ média (nM)
SW 1417	Colo	V600E	(++)
SW872	Tecido Conectivo	V600E	(++)
RKO	Colo	V600E	(-)
A673	Músculo	V600E	(-)
GCT	Pele	V600E	(-)
NCI-H292	Pulmão	T119S, V600E	(-)

(+++)
gIC₅₀ < 100 nM

(++)
gIC₅₀ ≥ 100 nM e < 1000 nM

(-)
gIC₅₀ ≥ 1000 nM

D. Experimentos *in vivo*

1. Inibição de tumor dependendo da dose usando composto do Exemplo 58a

[0755] A375P F11s foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10 % de soro bovino fetal, 1 % de penicilina-estreptomicina e 1 % de piruvato de sódio. Células de tumor (2 x10⁶ A375P F11s) foram implantadas subcutaneamente no flanco direito de camundongos atímicos no Dia 1. Para facilitar seu crescimento, células A375P F11s foram suspensas em Matrigel diluído a 1:1 em solução salina tamponada com fosfato antes da implantação. Quando tumores atingiram aproximadamente 200 mm³ de volume (Dia 19-22), camundongos portadores de tumor foram randomizados em grupos de estudo (n = 7 ou 8). Animais receberam dosagens diárias uma ou duas vezes ao dia durante um período de 14 dias. O composto do Exemplo 58a foi dosado em um veículo de 0,5 % de HPMC/0,2 % de Tween 80 pH 7-8. O crescimento do tumor foi medido duas vezes por semana usando-se paquímetros durante toda a duração do estudo. Volumes de tumor foram calculados como um produto de (comprimento x largura x largura)/2 e usou-se valores médios para comparar grupos. Regressões

completas (RC) foram definidas como três medições consecutivas de tumor de $\leq 13,5 \text{ mm}^3$. Regressões parciais foram definidas como três medições consecutivas de $\leq 50 \%$ do volume inicial do tumor. Retardo do crescimento do tumor foi definido como a diferença temporal obtida para grupos tratados e grupos de controle até atingir 1000 mm^3 (T-C1000).

[0756] Na tabela a seguir:

“-“ indica nenhuma resposta

“+” indica retardo do crescimento (1-2x dobragem)

“++” indica retardo do crescimento (>2x dobragem)

“+++” indica doença estável

“++++” indica regressão parcial

“+++++” indica regressão completa

Tabela 5 - Avaliação *in vivo*

Linha de Tumor	Dosagem	Resposta
A375P F11s	300 mg/kg bid	++++(+)
A375P F11s	300 mg/kg qd	++++(+)
A375P F11s	100 mg/kg bid	++++(+)
A375P F11s	100 mg/kg qd	++++(+)
A375P F11s	10 mg/kg qd	++(+)
A375P F11s	1 mg/kg qd	+
A375P F11s	0,1 mg/kg qd	-

2. Efeito farmacodinâmico de vários compostos

[0757] A atividade de compostos selecionados exemplificados foi testada *in vivo* contra modelo em camundongo de enxerto exógeno A375PF11s (linha de células de melanoma codificando uma mutação B-Raf V600E). A linha de células A375P F11s, codificando uma mutação

para BRAF^{V600E}, foi subclonada da linha de células de melanoma humano A375P (obtida da ATCC, nº de catálogo CRL-1619) por meio de limitação da diluição e base selecionada em alta sensibilidade (90 %) para o inibidor de BRAF, SB-590885 (comercialmente obtível), em ensaios de proliferação de 3 dias.

[0758] O clone selecionado (A375P F11s) foi isolado e a mutação em B-Raf (T1799A) codificando a alteração de aminoácido V600E foi reconfirmada.

[0759] Camundongos *nu/nu* CD-1 fêmeas com de 8 a 10 semanas de vida foram usados nestes estudos; todos os camundongos foram obtidos de Charles River Laboratories (Wilmington, DE). Animais foram alojados em condições isentas de patógenos e manuseados com técnica asséptica. A375P F11s foram colhidos de frascos de cultura por meio de exposição a 0,25 % de tripsina/EDTA durante 5 min a 37°C. Células destacadas foram recolhidas, centrifugadas (1500 rpm, 5 min, 4°C) e enxaguadas para remover a solução de tripsina. Células foram ressuspensas em PBS sem magnésio ou cálcio e contadas. Células foram centrifugadas como previamente para remover PBS e criou-se uma suspensão de células individuais, seja em 50 % de Matrigel: 50 % de PBS (vol:vol) ou 100 % de PBS, de modo que uma injeção subcutânea de 100 µl poderia fornecer o número requerido de células por camundongo. A linha de células de melanoma A375P F11s foi injetada com Matrigel a 4 milhões de células por camundongo. Tumores foram determinados (~150-300 mm³) para todas as linhas de células dentro de 2 a 4 semanas após a injeção.

[0760] Compostos dos exemplos 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66, e 156 foram preparados em formulações de 0,5 % de HPMC/0,2 % de TWEEN 80 ph 7-8 ou de 20 % de encapsina/1 % de DMSO. As preparações foram administradas oralmente aos camundongos como uma dose oral individual de 100mg/kg.

[0761] Duas horas após a administração oral de composto camundongos foram eutanizados usando-se dióxido de carbono. Tumores foram excisados cuidadosamente, homogeneizados usando Medimachine (BD Bioscience) com 1ml de tamponador de lise (25 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 2 mM de EDTA (pH 8,0), 2 mM de EGTA (pH 8,0), 1 % de Triton X-100, 0,1 % de SDS, 50 mM de Na-B-PO₄, 2 mM de NaVO₄, 4 mM de Na-Pir-PO₄, 2x coquetel inibidor de fosfatase. O homogeneizado bruto foi transferido para um tubo de polipropileno de 12 ml contendo 1,5 ml de tamponador de lise, e mantido sobre gelo. Após homogeneização de todas as amostras, 1 ml de homogeneizado foi transferido para um tubo eppendorf e centrifugado a 14.000 rpm durante 15 min a 4°C. Quinhentos microlitros de lisado clarificado foram transferidos para um tubo novo, submetidos a congelamento flash e processados para quantificação de pERK e tERK usando-se ensaios de transferência de mancha Western ou Elisa (MSD). Antes de se determinar a relação de pERK/tERK e para assegurar a faixa linear, preparou-se uma curva padrão BSA mediante realização de uma diluição serial $\frac{1}{3}$ até atingir concentrações de 20, 13,3, 8,9, 5,9, 3,9, 2,6, 1,7, 1,2, 0,8, 0,5, 0 µg/µl. Adicionou-se corante BioRad às diluições de BSA e diluiu-se lisados de teste. Amostras foram incubadas à temperatura ambiente durante 15 min e lidas na leitora de placas SpectraMax a 595 nM. Comparação com a curva padrão proporciona uma medição relativa da concentração de proteína. Para determinação da relação pERK/tERK por meio de análise de transferência de mancha Western, 50 µg micrograma de lisados de tumor foram submetidos a eletroforese em Invitrogen 4-12 % bis-Tris HCl SDS-PAGE. Os géis foram transferidos para membranas de nitrocelulose usando-se aparelho de transferência iBlot, que foram então bloqueados e incubados com diferentes anticorpos primários de um dia para o outro a 4°C. Transferências de manchas Western sondadas duplamente contra

pERK e tERK foram escaneados usando leitora LI-COR Odyssey®. Uma relação da densidade imunofluorescente obtida para pERK/tERK é calculada e expressa como uma relação (em percentual) com amostras não-tratadas de controle. Para determinação da relação pERK/tERK por meio de ELISA, usou-se placa MesoScale Discovery (MSD) (número de catálogo K15107) de acordo com as instruções do fabricante. Em resumo, placas MSD foram bloqueadas com 150 µl /poço de tamponador de bloqueio durante 1 h antes de serem lavadas 4 vezes com 200 µl de tamponador de lavagem. Trinta microlitro (30 µl) de amostras diluídas serialmente foram adicionados em poços, e placas foram incubadas de um dia para o outro a 4°C com agitação lenta (~500 rpm). Placas foram lavadas 4 vezes em tamponador de lavagem 200 µl 1X Tris e adicionou-se 25 µl solução de detecção de anticorpos em todos os poços, e isto foi incubado à temperatura ambiente durante 1 h (~500 rpm). Placas foram lavadas 4 vezes em 200 µl de tamponador de lavagem e adicionou-se em todos os poços 150 µl de tamponador de leitura. Placas foram lidas em MSD.SI6000. Neste ensaio, amostras tratadas com veículo e amostras tratadas com composto foram testadas em 4 diferentes diluições para permitir cobertura de faixa linear do ensaio. Do sinal pERK e tERK, o fundo (sinal de BSA) foi subtraído, e a relação de pERK/tERK determinada e normalizada relativamente a amostras de veículo não-tratadas, ajustado arbitrariamente em 100 %.

[0762] A inibição de pERK por inibidores de B-Raf é um bom marcador farmacodinâmico (marcador PD [*Pharmacodynamic*]) para a inibição de BRAF. Os compostos dos exemplos 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66, e 156 apresentaram inibição de pERK (pERK/tERK) igual ou maior que 30 %.

3. Eficácia de estudo *in vivo* em camundongo.

[0763] Dos 10 compostos testados para inibição de pERK, em C.2 acima, oito dos compostos (compostos descritos nos exemplos

números 24, 26, 58, 59, 64, 65, 66, e 156) foram testados em um estudo de eficácia similar ao estudo D.1 acima. Os resultados demonstram que seis dos oito compostos testados causaram regressão de tumor (volume médio do tumor menor após 14 dias de tratamento relativamente ao volume inicial do tumor) ou doença estável (volume médio do tumor similar após 14 dias de tratamento relativamente ao volume médio inicial do tumor) em comparação com animais tratados com veículo.

Exemplo de Formulação Farmacêutica -- Preparação de cápsulas contendo um Composto da Invenção (base livre):

- Conteúdo em cada cápsula:

= 60 mg de ingrediente farmacêuticamente ativo (API, *Active Pharmaceutical ingredient*) + 60 mg de Avicel + 13 mg de SSG.

- 133 mg de pó total em uma cápsula de gelatina dura de tamanho 0. O peso de Avicel/SSG pode ser razoavelmente aproximado.

Procedimento:

1. Separar as metades da cápsula de gelatina dura e marcar/identificar cada um conforme apropriado/necessário.
2. Colocar a metade de fundo da cápsula em enchedor de cápsulas com o funil de enchimento sobre o topo.
3. Pesar os componentes (Avicel, amido glicolato de sódio (SSG, *Sodium Starch Glycolate*), API) sobre um único papel de pesagem (com a tara determinada em uma balança analítica entre cada pesagem).
4. Registrar pesos de cada componente.
5. Misturar cuidadosamente e intimamente os pós secos sobre o papel de pesagem com uma pequena espátula.
6. Transferir cuidadosamente os pós misturados na cápsula por meio do funil.
7. Colocar a metade de topo sobre a cápsula e fechar até estiver segura, sacudir a cápsula para misturar/distribuir o conteúdo.

8. SE o pó começar a aproximar-se do topo da cápsula, bater cuidadosamente a cápsula e o pó deveria acamar-se.

9. Colocar a cápsula em um frasco pequeno apropriadamente rotulado (mas grande o suficiente para facilidade de remoção).

Exemplo de Formulação Farmacêutica -- Preparação de Tabletes

Contendo um Composto da Invenção (base livre):

Componente	Quantidade (mg/tablete)	% peso/peso
<u>Tablete de núcleo</u>		
API	405,0	71,6
Monidrato de lactose	59,0	10,4
Polissorbato 80	1,0	0,2
Povidona	40,0	7,1
Dióxido de silício coloidal	5,5	1,0
Crospovidona	51,0	9,0
Estearato de magnésio	4,5	0,8
Água purificada	qs	
<u>Revestimento de película</u>		
Opadry® Orange, YS-1-13065-A	17,0	3,0
Água purificada	qs	

Procedimento:

1. Peneirar lactose, Dióxido de silício, Crospovidona e meia Povidona.

2. Adicionar API.

3. Granular em Granulador de Alto Cisalhamento com solução granuladora contendo Polissorbato 80 dissolvido e outra metade de Povidona em Água purificada.

4. Moer usando Comil 197, tela de 0,375" (0,9525 cm).

5. Secar usando secador de leito fluido [*Fluid Bed Dryer*]

6. Moer usando Comil 197, tela de 0,075" (0,1905 cm)

7. Adicionar Crospofidona, estearato de magnésio.
8. Misturar 5 minutos
9. Comprimir tablete
10. Revestir tablete com película aquosa

Cristalografia de raios-X dos Exemplos numos 58, 64 e 65:

[0764] O padrão de difração de raios-X da Forma 1 dos Exemplos numos. 58, 64 e 65 pode ser determinado usando-se técnicas convencionais e equipamento conhecido por aqueles versados na arte da química analítica e caracterização física. Os padrões de difração de Figuras 1, 3 e 5 foram obtidos com um sistema de difratômetro PANalítico usando radiação X do cobre K e equipado com fendas divergentes automatizadas, filtro de níquel, e um detector de múltiplas faixas em tempo real. A amostra de pó usada para gerar os dados de difração de pó de raios-X foi montada em uma placa de fundo zero silício. Nas Figuras 1, 3 e 5, 2 ângulos teta em graus (eixo x) é[são] plotados contra intensidade de pico (eixo y). O padrão XRD para cada forma dos Exemplo numos. 58, 64 e 65 é único para a forma particular; apresentando um conjunto único de picos de difração que pode ser expresso em 2 ângulos teta ($^{\circ}$), espaçamentos d (Å) e/ou intensidades dos picos relativos.

[0765] Como é possível alguma margem de erro na atribuição de 2 ângulos teta e espaçamentos d, o método preferido de comparação de padrões de XRD para identificar uma forma particular de uma amostra consiste em superpor o padrão de XRD da amostra desconhecida sobre o padrão de XRD de uma forma conhecida. Por exemplo, alguém com prática na arte pode superpor um padrão de XRD de uma amostra desconhecida do Exemplo nº 58, obtido usando-se os métodos descritos aqui, sobre a Figura 1 e, usando experiência e conhecimento na arte, determinar facilmente se o padrão de XRD da amostra desconhecida é substancialmente o mesmo que o padrão de XRD da Forma 1 do Exemplo nº 58. Se o padrão de XRD for substancialmente

o mesmo que na Figura 1, a forma previamente desconhecida pode ser facilmente e precisamente identificada como Forma 1 do Exemplo nº 58. É possível usar o mesmo método para comparar uma amostra de uma forma desconhecida dos Exemplos num 64 e 65 com as Figuras 3 e 5.

[0766] Embora 2 ângulos 2θ ou espaçamentos d sejam o método primário de identificação de uma forma cristalina particular, pode ser desejável comparar também intensidades dos picos relativos. Como indicado acima, intensidades dos picos relativos podem variar dependendo do difratômetro específico usado e da técnica de preparação de amostra do analista. As intensidades de picos são reportadas como intensidades relativas à intensidade de pico do pico mais forte. As unidades de intensidade na XRD são [representadas como] contagem/s.

$$\text{A contagem absoluta} = \text{contagem/tempo} \times \text{tempo de contagem} = \text{contagem/s} \times 10 \text{ s}$$

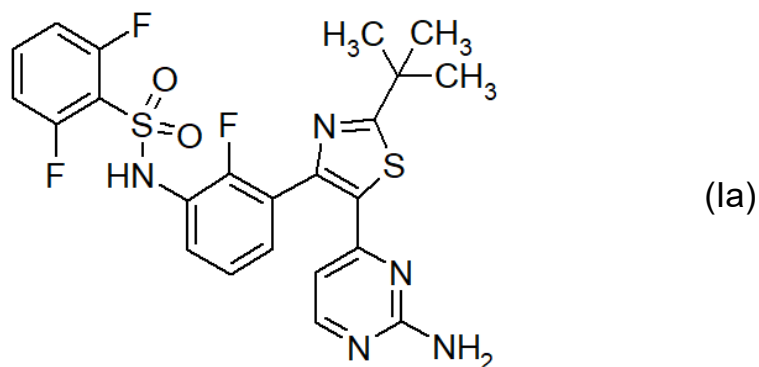
Calorimetria diferencial de varredura da Forma 1 dos Exemplos num 58, 64 e 65.

[0767] Realizou-se calorimetria diferencial de varredura em um sistema TA Instruments DSC Q100 DSC. Taxa de aquecimento de 10°C por minuto. Tamanho da amostra, de 0,4 a 1,5 mg. Os termogramas são fornecidos nas Figuras 2, 4, e 6, respectivamente.

[0768] Como um aspecto adicional, a presente invenção proporciona uma forma particular em estado sólido, identificada como “Forma 1” da N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida; uma forma particular em estado sólido identificada como “Forma 1” da N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida; e uma forma particular em estado sólido identificada como “Forma 1” da N-{3-[2-(1,1-dimetiletil)-5-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobenzenossulfonamida.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida que apresenta a fórmula (Ia)



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser mesilato de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenossulfonamida.

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e opcionalmente um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de estar na forma de dosagem unitária.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem unitária contém 1 mg a 700 mg de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem unitária contém

5 mg a 100 mg de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para preparar um medicamento para tratar neoplasma suscetível em humano.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o neoplasma é selecionado a partir de câncer de mama, colangiocarcinoma, câncer colorretal, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de ovário e câncer de tireoide.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o neoplasma é um melanoma.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o neoplasma é um neoplasma que exibe uma mutação em BRaf.

12. Uso de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que a mutação resulta no BRaf tendo uma substituição de aminoácido V600E.

Figura 1

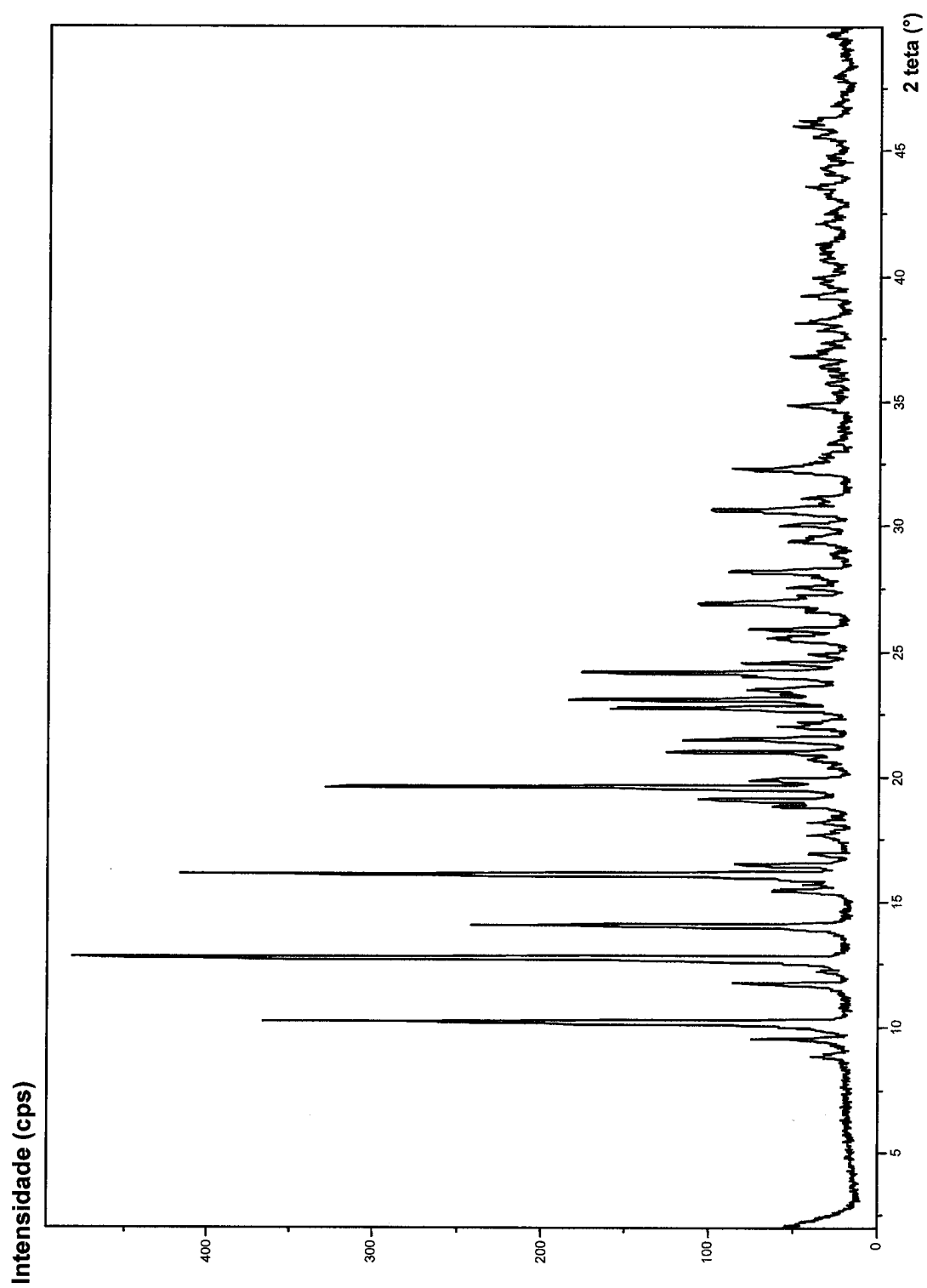


Figura 2

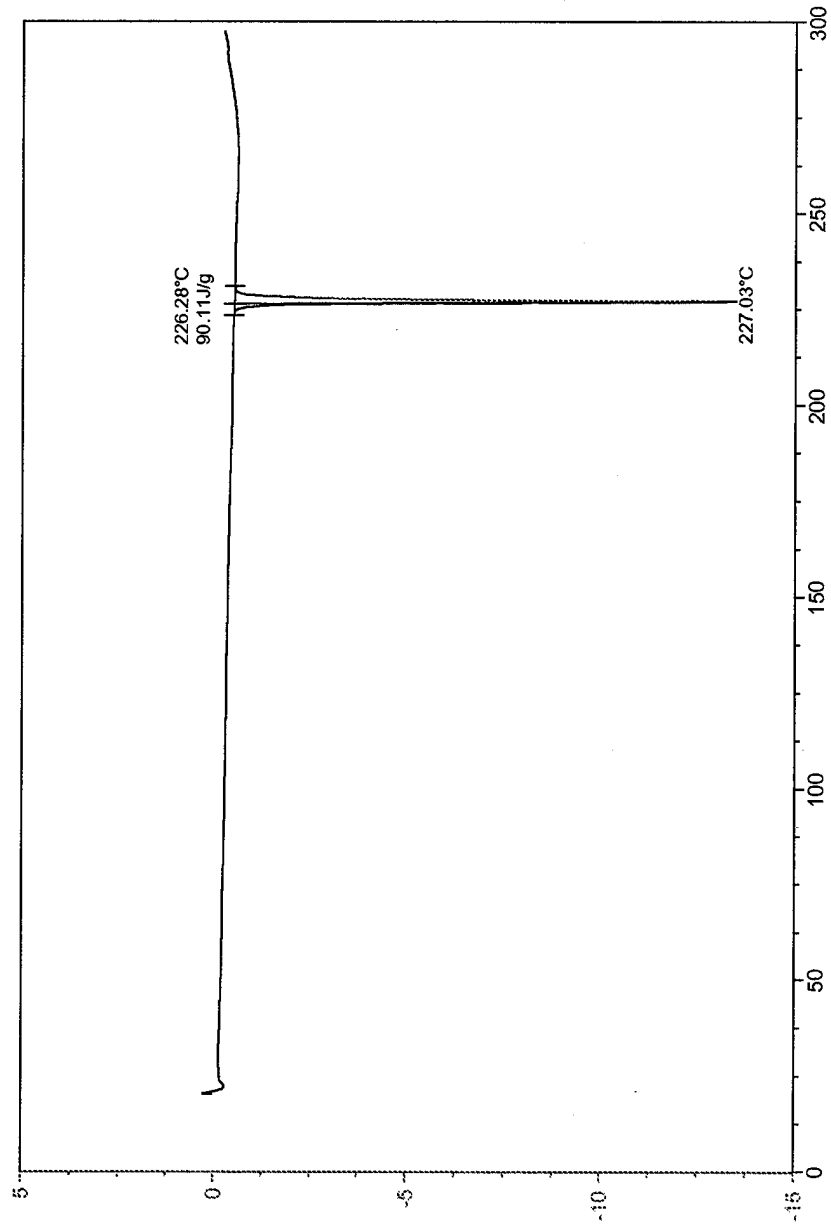


Figura 3

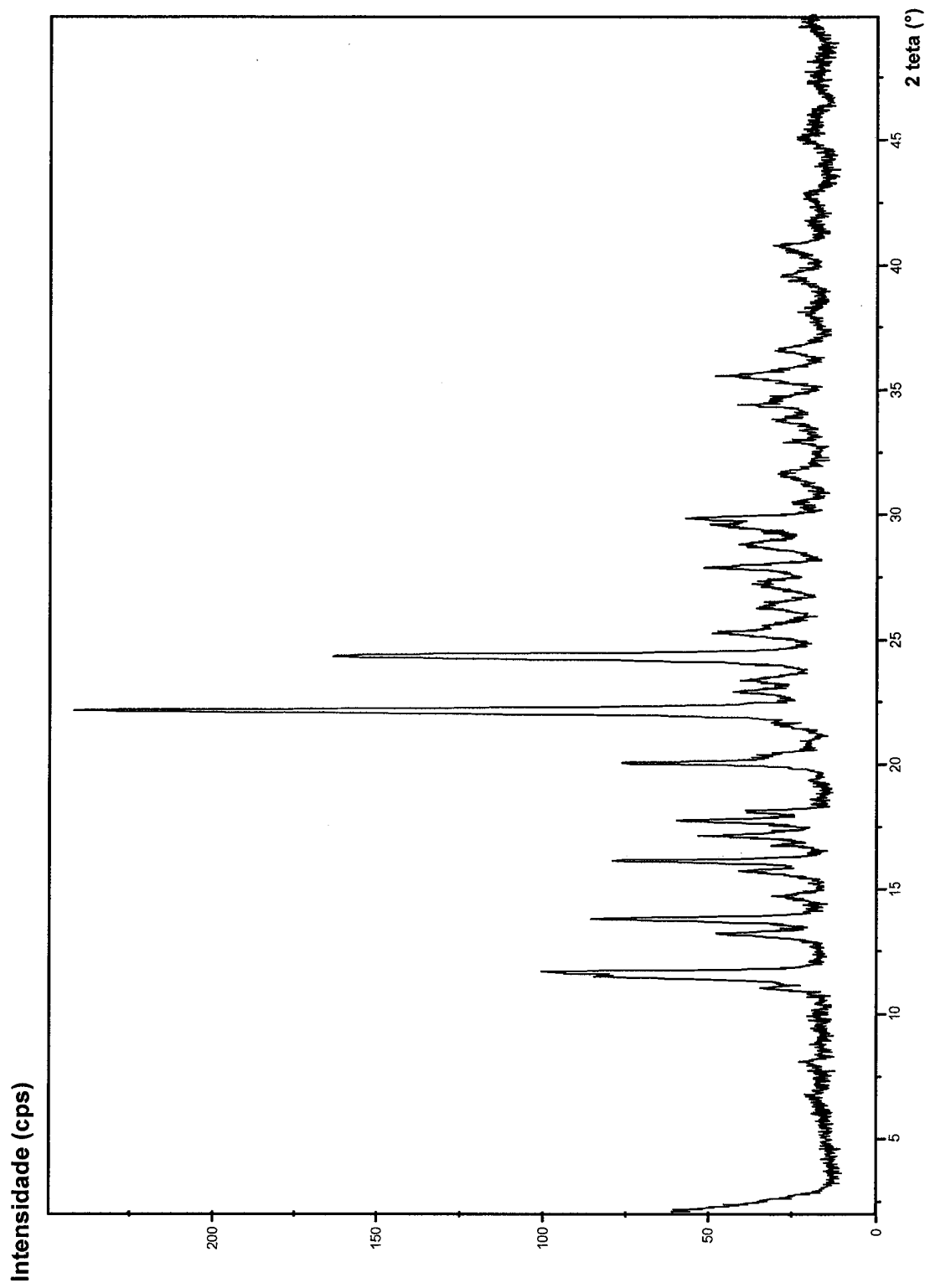


Figura 4

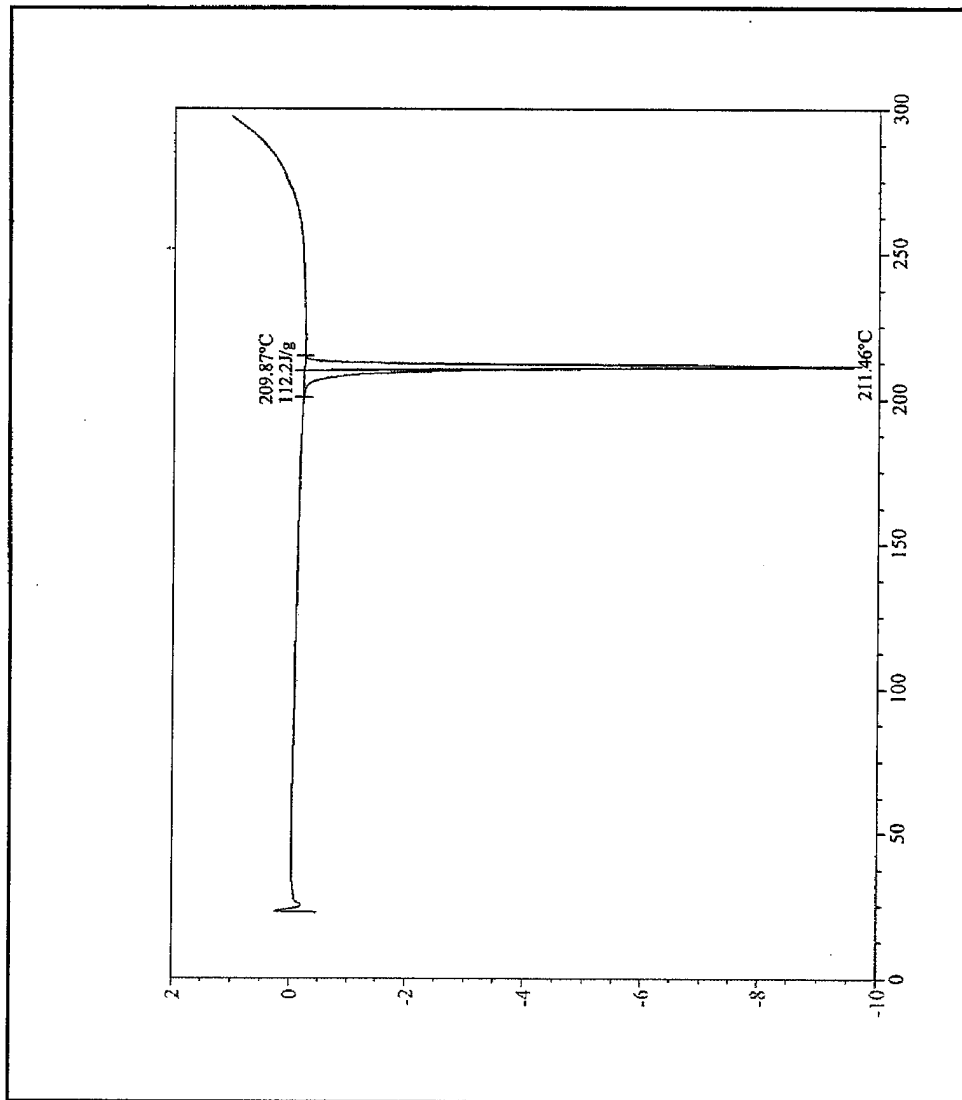


Figura 5

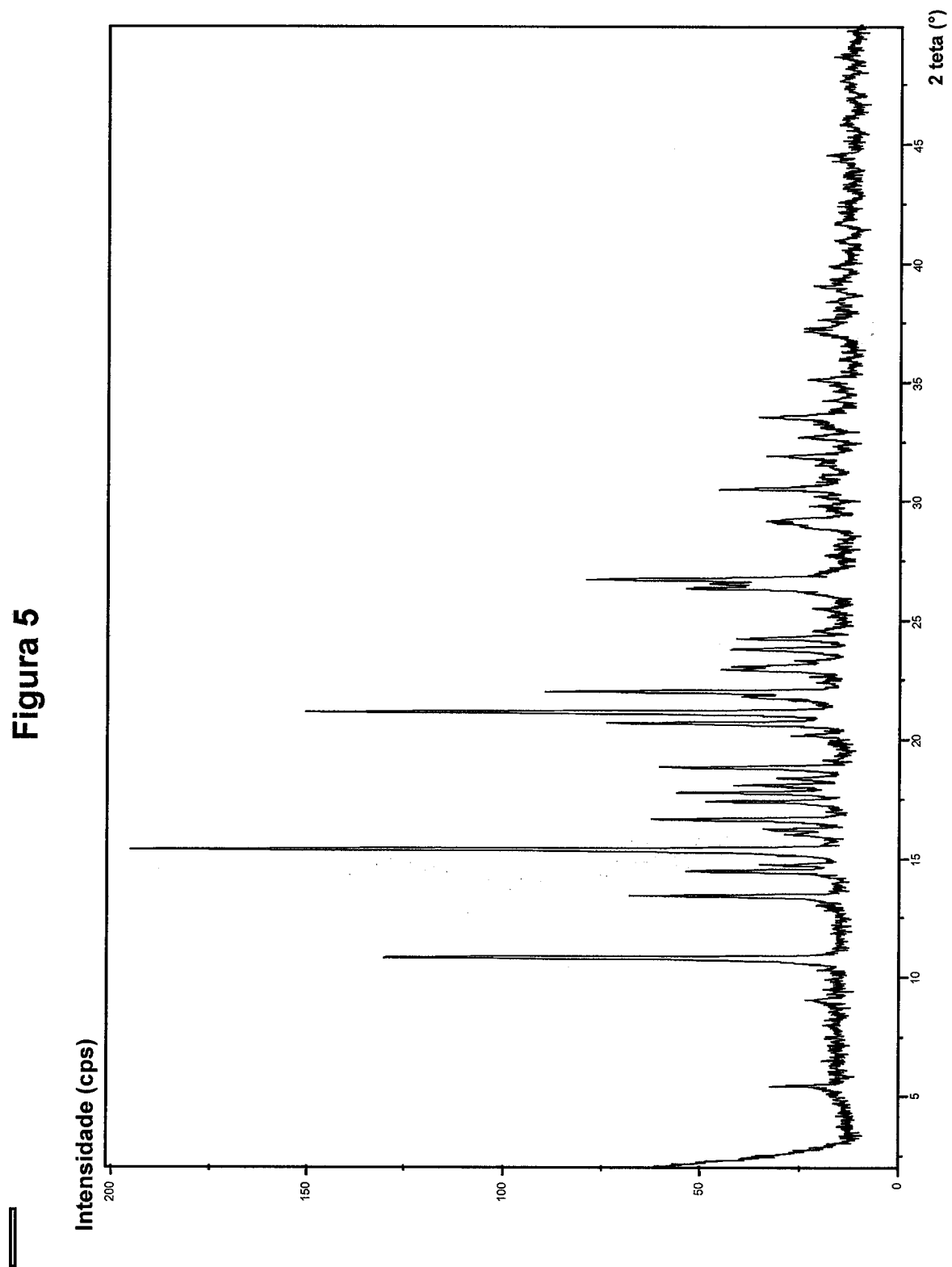


Figura 6

