



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

(21) PI 0720057-9 A2



(22) Data de Depósito: 03/12/2007

(43) Data da Publicação: 17/12/2013

(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:

C07D 417/04

C07D 401/04

C07D 213/75

C07D 471/04

C07D 239/42

C07D 277/48

C07D 401/14

C07D 417/14

A61K 31/427

A61P 31/04

(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE INIBIÇÃO DE GIRASE BACTERIANA DE DNA E/OU TOPOISOMERASE IV BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, DE PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTIBACTERIANO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E DE TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2006 US 60/868501

(73) Titular(es): Astrazeneca Ab

(72) Inventor(es): Brian Sherer, Gregory Steven Basarab, John Irvin Manchester, Shanta Bist

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007004624 de 03/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/068470 de 12/06/2008

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE INIBIÇÃO DA GIRASE BACTERIANA DE DNA E/OU TOPOISOMERASE IV BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, DE PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTIBACTERIANO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E DE TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

A presente invenção diz respeito aos compostos que demonstram a atividade antibacteriana, os processos para sua preparação, as composições farmacêuticas contendo estes como o ingrediente ativo, para seu uso como medicamentos e para seu uso na fabricação de medicamentos para o uso no tratamento de infecções bacterianas em animais de sangue quente tais como humanos. Em particular esta invenção diz respeito aos compostos úteis para o tratamento de infecções bacterianas em animais de sangue quente tais como humanos, mais particularmente ao uso destes compostos na fabricação de medicamentos para o uso no tratamento de infecções bacterianas em animais de sangue quente tais como humanos.

A comunidade microbiológica internacional continua por expressar sérios interesses que a evolução da resistência antibiótica deve resultar em cepas contra os quais agentes antibacterianos correntemente disponíveis será ineficaz. No geral, os patógenos bacterianos pode ser classificado como patógenos Gram-positivo ou Gram-negativo. Os compostos antibióticos com atividade eficaz contra tanto os patógenos Gram-negativo quanto Gram-positivo são no geral considerados como tendo um amplo espectro da atividade. Os compostos da presente invenção são considerados como efetivo contra certos patógenos tanto Gram-positivo quanto Gram-negativo.

Os patógenos Gram-positivo, por exemplo *Staphylococci*, *Enterococci*, *Streptococci* e micobactéria, são particularmente importantes por causa do desenvolvimento das cepas resistentes que são tanto difícil para tratar quanto para dificultar para erradicar a partir de um ambiente hospitalar uma vez estabelecido. Exemplos de tais cepas são resistentes à meticilina por *Staphylococcus aureus* (MRSA), resistentes à meticilina coagulável por *Staphylococci* negativo (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e *Enterococcus faecium* resistente à múltiplos.

O efeito antibiótico clinicamente preferido para o tratamento de último lugar de tal resistência de patógenos Gram-positivo é vancomicina. A vancomicina é um glicopeptídeo e é associada com várias toxicidades, incluindo nefrotoxicidade. Além disso, e mais importantemente, a resistência antibacteriana por vancomicina e outros glicopeptídeos também é mostrado. Esta resistência é aumentada em uma taxa fixada retribuindo estes agentes menores e menos efetivo no tratamento de patógenos Gram-positivo. Aqui também é agora aumentado a resistência mostrada em direção aos agentes tal como β -lactamos, quinolonas e macrolídeos usados para o tratamento das infecções do trato respiratório superior, também causado por certas cepas Gram-negativas incluindo *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

Consequentemente, a fim de superar a ameaça de organismos resistentes à multi-medicamentos comuns, existe uma necessidade de avançar para o desenvolvimento de novos antibióticos, particularmente aqueles com um novo mecanismo de ação e/ou contendo novos grupos farmacofóricos.

A girase de ácido desoxiribonucleico (DNA) é um membro da família de tipo II de topoisomerase que controlam o estado topológico de DNA nas células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). A topoisomerase de tipo II usa a energia livre a partir da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) para alterar a topologia de DNA pela introdução da quebra filamentada dupla transiente no DNA, catalisando a passagem padrão

através da quebra e vedando o DNA. A girase de DNA é uma enzima essencial e conservada na bactéria e é única entre a topoisomerase nesta capacidade para introduzir um super espiral negativo em DNA. A enzima consiste de duas sub-unidades, codificada por *gyrA* e *gyrB*, formando um

5 complexo tetramérico A_2B_2 . A sub-unidade de girase (GyrA) é envolvida na quebra e a vedação de DNA e contém um resíduo de tirosina conservado que forma a ligação covalente transiente por DNA durante a passagem do filamento. A sub-unidade B (GyrB) catalisa a hidrólise de ATP e interagi com a sub-unidade para traduzir a energia livre a partir da hidrólise à mudança

10 conformacional na enzima que capacita a passagem do filamento e a vedação do DNA.

Uma outra topoisomerase de tipo II essencial e conservado em bactéria, denominado topoisomerase IV, é primariamente responsável pela separação dos cromossomos bacterianos circulares fechados ligados

15 produzidos na replicação. Esta enzima é relacionado junto a girase de DNA e tem uma estrutura tetramérica similar formado a partir de homólogos de sub-unidades por Gyr A e por Gyr B. A identidade de sequência total entre a girase e topoisomerase IV em espécies bacterianas diferentes é alta. Portanto, os compostos que a topoisomerase bacteriana alvo de tipo II tem o potencial

20 para inibir dois alvos nas células, a girase de DNA e topoisomerase IV; como no caso para a existência de antibacterianos de quinolona (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

A girase de DNA é um alvo bem validado de antibacterianos, incluindo as quinolonas e os coumarinos. As quinolonas (por exemplo

25 ciprofloxacina) são antibacterianos de amplo espectro que inibem a quebra de DNA e a atividade de reunião de uma enzima e sifão da subunidade GyrA covalentemente complexado com DNA (Drlica, K., e X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Os membros desta classe de antibacterianos também inibem a topoisomerase IV e como um resultado, o

alvo primário destes compostos variam entre as espécies. Embora as quinolonas são bem sucedido antibacterianos, a resistência gerada primeiramente pelas mutações no alvo (A girase de DNA e topoisomerase IV) é tornado um aumento no problema em diversos organismos, incluindo *S. aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Além disso, as quinolonas, como um classe química, sofre a partir dos efeitos colaterais tóxicos, incluindo artropatia que previne seu uso em crianças (Lipsky, B. A. e Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Além disso, o potencial para cardiotoxicidade, como predito pela prolongação de intervalo QT_c, foi citado como uma toxicidade com relação a quinolonas.

Aqui são diversos inibidores de produto natural conhecido da girase de DNA que compete com ATP para a ligação da sub-unidade GyrB (Maxwell, A. e Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303).

Os coumarinos são produtos naturais isolados de *Streptomyces spp.*, exemplos de que são novobiocina, clorobiocina e coumermicina A1. Embora, estes compostos são inibidores potentes da girase de DNA, sua utilidade terapêutica é limitada devido a toxicidade em eucariotas e penetração deficiente em bactéria Gram-negativo (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

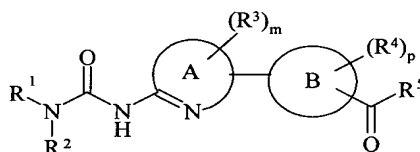
Uma outra classe de produto natural de compostos que alvejam as sub-unidade GyrB é o ciclotalidinas, que são isolados de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). Apesar da atividade potente contra a girase de DNA, ciclotalidina é um agente deficiente antibacteriano que mostra a atividade apenas contra algumas espécies eubacterianos (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

Os inibidores sintéticos que alvejam uma sub-unidade B da girase de DNA e topoisomerase IV são conhecidos na técnica. Por exemplo, compostos contendo coumarino são descritos no Pedido de Patente N°. WO 99/35155, compostos heteroaromáticos 5,6-bicíclicos são descritos no

Pedido de Patente WO 02/060879, e compostos de pirazol são descritos no Pedido de Patente WO 01/52845 (US Patente U.S. 6.608.087). AstraZeneca também tem publicado certos Pedidos descritos como compostos antibacterianos: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 e WO2006/092608.

Foi verificado uma nova classe de compostos que são úteis para a inibição da girase de DNA e/ou topoisomerase IV.

De acordo com a presente invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} ou cicloalquila C_{3-6} ; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é selecionado de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; em que uma dita alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, nitro e amino;

ou R^1 e R^2 junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico; em que o dito anel heterocíclico pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R^7 ; e em que se o dito anel heterocíclico contém uma porção de $-NH-$ que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^8 ;

R^3 e R^4 são substituintes em carbono e são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcóxi C_{1-6} , alcanoíla C_{1-6} , alcanoilóxi C_{1-6} , N-(alquila

C₁₋₆)amino, N,N-(alquila C₁₋₆)₂amino, alcanoil amino C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂carbamoíla, N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alcóxi C₁₋₆)₂carbamoíla, alquila C₁₋₆S(O)_a em que a é 0 a 2, alcóxi carbonil C₁₋₆, alcóxi carbonil C₁₋₆amino, N-(alquila C₁₋₆)sulfamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂sulfamoíla, alquil sulfonilamino C₁₋₆, carbociclil-R⁹- ou heterociclil-R¹⁰-; em que R³ e R⁴ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹¹; e em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹²;

10 m é 0, 1, ou 2; em que os valores de R³ podem ser os mesmos ou diferentes;

p é 0, 1, ou 2; em que os valores de R⁴ podem ser os mesmos ou diferentes;

15 o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo R¹R²NC(O)NH da fórmula (I); e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção de -NH- aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹³;

20 O anel B é carbociclila ou heterociclila; em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

25 R⁵ é selecionado de hidróxi, alcóxi C₁₋₆, -N(R¹⁵)(R¹⁶) e um nitrogênio ligado por heterociclila; em que o dito alcóxi C₁₋₆ pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹⁷; e em que se o dito nitrogênio ligado por heterociclila contém uma porção de -NH- que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁸;

R⁶, R⁷, R¹¹ e R¹⁷ são substituintes em carbono e são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, amino,

carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, alcóxi C₁₋₆, alcanoíla C₁₋₆, alcanoilóxi C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆)amino, N,N-(alquila C₁₋₆)₂amino, alcanoil amino C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂carbamoíla, alquila C₁₋₆S(O)_a em que a é 0 a 2, alcóxi carbonil C₁₋₆, alcóxi carbonil C₁₋₆amino, N-(alquila C₁₋₆)sulfamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂sulfamoíla, alquil sulfonilamino C₁₋₆, carbociclila ou heterociclila; em que R⁶, R⁷, R¹¹ e R¹⁷ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹⁹; e em que se a dito heterociclila contém uma porção de -NH- que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁰;

R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alcanoíla C₁₋₆, carbociclila ou heterociclila; em que R¹⁵ e R¹⁶ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R²¹; e em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²²;

R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ e R²² são independentemente selecionados de alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, alcanoíla C₁₋₆, alquil sulfonil C₁₋₆, alcóxi carbonil C₁₋₆, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, benzila, benziloxicarbonila, benzoila e fenilsulfonila; em que R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ e R²² independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R²³;

R⁹ e R¹⁰ são independente selecionado de uma ligação direta, -O-, -N(R²⁴)-, -C(O)-, -N(R²⁵)C(O)-, -C(O)N(R²⁶)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁷)- ou -N(R²⁸)SO₂-; em que R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ e R²⁸ são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C₁₋₆ e s é 0 a 2; e

R¹⁹, R²¹ e R²³ são independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometil, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi,

metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla, N,N-dietilsulfamoíla ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

Com a condição que o dito composto não é (i) éster etílico do ácido 5-[2-[[etilamino)carbonil]amino]piridin-4-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico ou (ii) 4-[2-[[4-metil-1-piperazinil)carbonil]amino]-4-tiazolil]-metil éster do ácido benzóico.

Em algumas formas de realizações, os compostos da fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, a seguinte condição também aplica:

a) os compostos não incluem (iii) ácido 4-((4E)-4-{[5-(dimetilamino)-2-tienil]metileno}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)benzóico; ou (iv) ácido 5-((4E)-4-{[5-(dietilamino)-2-furil]metileno}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)isoftálico; e/ou

b) quando o anel A é uma tiazolila, R¹ não é uma alquila C₁₋₆ que é substituída com um heterociclo substituído opcionalmente ou um N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla opcionalmente substituído; e/ou

c) quando o anel A é uma tiazolila, R⁵ não é morfolino.

Neste relatório descritivo o termo alquila inclui grupos alquila de cadeia tanto ramificada quanto reta. Por exemplo, “alquila C₁₋₆” inclui metila, etila, propila, isopropila e t-butila. Entretanto as referências por grupos alquila individuais tal como propila são específicos para a versão da cadeia reta apenas. Uma convenção do análogo aplica-se a outros termos genéricos.

Como usado neste, o termo “haloalquila C₁₋₆” refere-se a um

grupo alquila que tem a partir de 1 a 6 átomos de carbono em que um ou mais dos átomos de carbono são substituídos com um grupo halo. Os grupos haloalquila representativos incluem $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{CHICH}_3$, e outros.

5 Como usado neste, o termo “halo” refere-se ao flúor, cloro, bromo, e iodo.

 Onde os substituintes opcionais são escolhidos a partir de um ou mais grupos este será entendido que esta definição inclui todos os substituintes sendo escolhidos de um dos grupos específicos ou os substituintes sendo escolhidos a partir de dois ou mais dos grupos específicos.

 Uma “heterociclila” é um anel mono, bicíclico, saturado, saturado parcialmente ou insaturado contendo 4 a 12 átomos de que em pelo menos um átomo é escolhido a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a não ser de outra maneira especificada, ser carbono ou nitrogênio ligado, em que um grupo $-\text{CH}_2-$ pode ser opcionalmente substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ e um átomo de anel de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. Em um aspecto da invenção uma “heterociclila” é um anel monocíclico, saturado, saturado parcialmente e insaturado contendo 5 ou 6 átomos de que em pelo menos um átomo é escolhido a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, este pode, a não ser de outra maneira especificada, ser carbono ou nitrogênio ligado, um grupo $-\text{CH}_2-$ pode ser opcionalmente substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ e um átomo de anel de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. Em um aspecto adicional da invenção uma “heterociclila” é um anel monocíclico ligado por carbono insaturado contendo 5 ou 6 átomos de que em pelo menos um átomo é escolhido a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Exemplos de valores adequados do termo “heterociclila” são morfolino, piperidila, piridila, piranila, pirrolila, pirazolila, isotiazolila, indolila, quinolila, tienila, 1,3-benzodioxolila, tiadiazolila, piperazinila, tiazolidinila, pirrolidinila,

tiomorfolino, pirrolinila, homopiperazinila, 3,5-dioxapiperidinila, tetraidropiranila, imidazolila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, isoxazolila, N-metilpirrolila, 4-piridona, quinolin-4(1H)-ona, piridin-2(1H)-ona, imidazo[1,2-a]piridinila, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, 5 piridina-N-óxido e quinolina-N-óxido. Ainda os exemplos e valores adequados do termo “heterociclila” são tiazolila, quinolinila, benzotiazolila, pirimidinila e piridila. Exemplos adequados de “um nitrogênio ligado por heterociclila” são morfolino, piperazin-1-il, piperidin-1-il e imidazol-1-il.

“R¹ e R² junto com o nitrogênio daqueles que são de forma 10 ligada a um anel heterocíclico” o dito anel heterocíclico é um anel mono, bicíclico, saturado, saturado parcialmente ou insaturado contendo 4 a 12 átomos de que um átomo é o nitrogênio ligado ao -C(O)NH- da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), ou (XVII) e outros átomos são selecionados de carbono, nitrogênio, enxofre ou oxigênio, em que um grupo -CH₂- pode ser 15 opcionalmente substituído por um -C(O)- e um átomo de anel de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. Exemplos adequados deste “anel heterocíclico” são morfolino, piperazin-1-il, piperidin-1-il e imidazol-1-il.

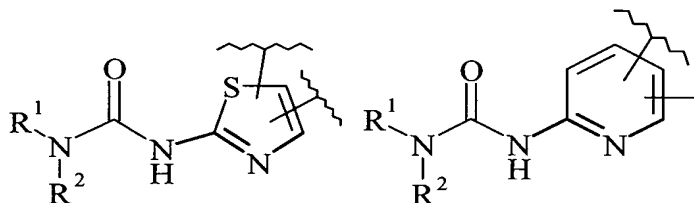
Um “carbociclila” é um anel de carbono mono, bicíclico, 20 saturado, saturado parcialmente e insaturado que contém 3 a 12 átomos; em que um grupo -CH₂- pode ser opcionalmente substituído por um -C(O)-. Particularmente “carbociclila” é um anel monocíclico contendo 5 ou 6 átomos ou um anel bicíclico contendo 9 ou 10 átomos. Os valores adequados para “carbociclila” incluem ciclopropila, ciclobutila, 1-oxociclopentila, 25 ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, fenila, naftila, tetralinila, indanila ou 1-oxoindanila. Um exemplo particular de “carbociclila” é fenila.

O anel A é um “nitrogênio contendo 5 ou 6 membros dos grupos heterocíclicos; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo R¹R²NC(O)NH da fórmula (I)”. O dito “grupo heterocíclico” é um anel

monocíclico, saturado parcialmente ou insaturado contendo 5 ou 6 átomos de que em pelo menos um átomo é o nitrogênio tirado na fórmula (I) e os outros são escolhidos a partir de carbono, nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a não ser de outra maneira especificada, ser carbono ou nitrogênio ligado, em

5 que um grupo $-\text{CH}_2-$ pode ser opcionalmente substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ e um átomo de anel de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. O nitrogênio tirado na fórmula (I) é conectado por uma ligação dupla ao grupo $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(\text{O})\text{NH}$ e tem uma e uma ligação simples nestes outros lados. Exemplos adequados deste anel são piridila, tiazolila, oxazolila,

10 pirazolila, imidazolila, pirrolila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila. Se a clarificação adicional é requerida ao anel A como um tiazol ou piridila deve ser na seguinte orientação:



Um exemplo de “alcanoilóxi C_{1-6} ” é acetóxi. Exemplos de “alcóxi carbonil C_{1-6} ” são metoxicarbonila, etoxicarbonila, n- e

15 t-butoxicarbonila. Exemplos de “alcóxi carbonil C_{1-6} amino” são metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n- e t-butoxicarbonilamino. Exemplos de “alcóxi C_{1-6} ” são metóxi, etóxi e propóxi. Exemplos de “alcanoil amino C_{1-6} ” são formamido, acetamido e propionilamino. Exemplos de “alquila $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_a$ em que a é 0 a 2” são metiltio, etiltio, metilsulfinila,

20 etilsulfinila, mesila e etilsulfonila. Exemplos de “alcanoíla C_{1-6} ” são propionila e acetila. Exemplos de “N-(alquila C_{1-6})amino” são metilamino e etilamino. Exemplos de “N,N-(alquila C_{1-6})₂amino” são di-N-metilamino, di-(N-etil)amino e N-etil-N-metilamino. Exemplos de “alquenila C_{2-4} ” são vinila, alila e 1-propenila. Exemplos de “alquinila C_{2-4} ” são etinila,

25 1-propinila e 2-propinila. Exemplos de “N-(alquila C_{1-6})sulfamoíla” são

N-(metil)sulfamoíla e N-(etil)sulfamoíla. Exemplos de “N,N-(alquila C₁₋₆)₂sulfamoíla” são N,N-(dimetil)sulfamoíla e N-(metil)-N-(etil)sulfamoíla. Exemplos de “N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla” são metilaminocarbonila e etilaminocarbonila. Exemplos de “N,N-(alquila C₁₋₆)₂carbamoíla” são

5 dimetilaminocarbonila e metiletilaminocarbonila. Exemplos de “N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla” são metoxiaminocarbonila e isopropoxiaminocarbonila. Exemplos de “N-(alquila C₁₋₆)-N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla” são N-metil-N-metoxiaminocarbonila e N-metil-N-etoxiaminocarbonila. Exemplos de “cicloalquila C₃₋₆” são ciclopropila, ciclobutila, ciclopropila e cicloexila.

10 Exemplos de “N'-(alquila C₁₋₆)ureído” são N'-metilureído e N'-isopropilureído. Exemplos de “N',N'-(alquila C₁₋₆)₂ureído” são N'N'-dimetilureído e N'-metil-N'-isopropilureído. Exemplos de “N'-(alquila C₁₋₆)hidrazinocarbonila” são N'-metilidrazinocarbonila e N'-isopropilidrazinocarbonila. Exemplos de “N',N'-(alquila C₁₋₆)₂hidrazinocarbonila” são N'N'-dimetilidrazinocarbonila e N'-metil-N'-isopropilidrazinocarbonila. Exemplos de “alquil sulfonilamino C₁₋₆” são metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino e t-butilsulfonilamino. Exemplos de “alquil sulfonilamino C₁₋₆carbonil” são metilsulfonilaminocarbonila, isopropilsulfonilaminocarbonila e t-butilsulfonilaminocarbonila. Exemplos de

20 “alquil sulfonil C₁₋₆” são metilsulfonila, isopropilsulfonila e t-butilsulfonila. Exemplos de “cicloalquila C₃₋₆” são ciclopropila e cicloexila.

Um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), pode formar o ácido estável ou sais básicos, e em tais casos a administração de um composto como um sal pode ser apropriado,

25 e sais farmaceuticamente aceitáveis pode ser feito pelos métodos convencionais tal como aqueles descritos seguintes.

Os sais farmaceuticamente aceitável adequados incluem sais de adição ácido tal como metanosulfonato, tosilato, α -glicerofosfato, fumarato, cloridreto, citrato, maleato, tartrato e (menos preferivelmente)

bromidreto. Também os sais adequados são formados com ácido fosfórico e sulfúrico. Em um outro aspecto, os sais adequados são os sais de base tal como um sal de metal alcalino por exemplo um sal metálico terroso alcalino, sódico por exemplo sal de amina orgânica, magnésio ou cálcio por exemplo trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, N-metila d-glucamina e aminoácidos tal como lisina. Aqui pode ser mais do que um cátion ou ânion dependendo do número de funções carregadas e a valência dos cátions ou ânions. Um sal farmaceuticamente preferido é o sal sódico.

Entretanto, para facilitar o isolamento do sal durante a preparação, os sais que são menos solúveis no solvente escolhido pode ser preferido se farmaceuticamente aceitável ou não.

Dentro de uma presente invenção este será entendido que um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal deste pode exibir o fenômeno do tautomerismo e que os desenhos das fórmulas dentro deste relatório descritivo pode representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis. Este será entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica que inibe a girase de DNA e/ou topoisomerase IV e não será limitada meramente por qualquer uma forma tautomérica utilizado dentro dos desenhos das fórmulas. Os desenhos das fórmulas dentro deste relatório descritivo pode representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis e este será entendido que o relatório descritivo abrange todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos tirados não adequados aquelas formas que foi possível mostrar graficamente neste. O mesmo aplica-se aos nomes dos compostos.

Este será apreciado por aqueles habilitados na técnica que certos compostos da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), contém um carbono substituído assimetricamente e/ou átomo de enxofre, e de acordo com este pode existir, e ser isolado em, formas racêmicas

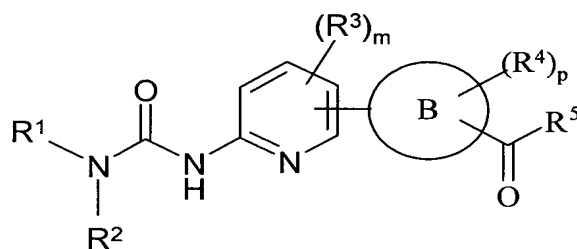
e opticamente ativas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Este será entendido que a presente invenção abrange qualquer forma estereoisomérica, polimórfica, opcionalmente ativa ou racêmica, ou misturas destas, que formam as propriedades que possuem úteis na inibição da girase de DNA e/ou topoisomerase IV, este sendo bem conhecido na técnica cujo prepara as formas opcionalmente ativas (por exemplo, pela resolução da forma racêmica pelas técnicas de recristalização, pela síntese a partir dos materiais de partida opcionalmente ativos, pela síntese quiral, pela resolução enzimática, pela biotransformação, ou pela separação cromatográfica usando uma fase estacionária quiral) e cuja a eficácia para determinar para a inibição da girase de DNA e/ou topoisomerase IV pelos testes padrões descritos em seguida.

Este também será entendido que certos compostos da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), e os sais destes podem existir em solvatados bem como formas não solvatados tal como, por exemplo, formas hidratadas. Este será entendido que a invenção abrange todas tal como formas solvatadas que inibe a girase de DNA e/ou topoisomerase IV.

Aqui seguem os valores adequados e particulares por certos substituintes e grupos referidos neste relatório descritivo. Estes valores podem ser usados onde apropriado com qualquer das definições e formas de realizações divulgados mais acima, ou em seguida. Para a anulação da dúvida cada uma das espécies ditas representam um aspecto particular e independente desta invenção.

Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), o anel A é selecionado do grupo que consiste de piridila, pirimidinila, e tiazolila.

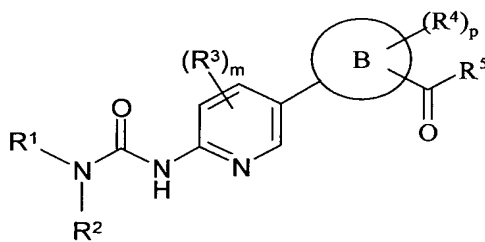
Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XIV):



(XIV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , anel B, m e p são definidos como pela fórmula (I).

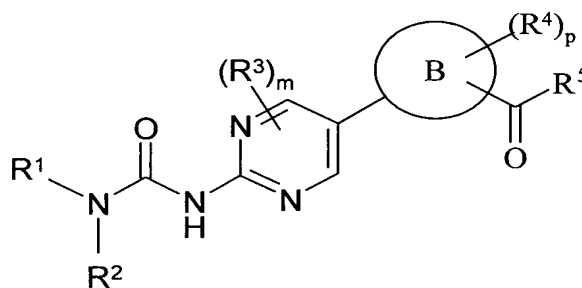
Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XV):



(XV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , anel B, m e p são definidos como pela fórmula (I).

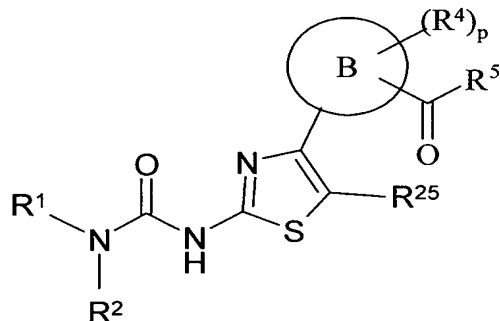
Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XVI):



(XVI)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , anel B, m e p são definidos como pela fórmula (I).

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XVII):



(XVII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^{25} é H ou R^3 ; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , anel B, e p são definidos como pela fórmula (I).

Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), O anel B é selecionado do grupo que consiste de tiazolila, piridinila, 1,3-benzotiazolila, fenila, imidazo[1,2-a]piridinila, 4-oxo-1H-quinolinila, e 2-oxo-1H-piridinila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), m é 0.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), m é 1.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), m é 2.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), R^3 , para cada ocorrência, é independentemente selecionada do grupo que consiste de piridinila, fenila, e tiazolila, em que a piridinila, fenila ou tiazolila pode ser opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} .

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de um halo, uma alquila C_{1-4} , e um haloalquila C_{1-4} .

5 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), p é 0.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), p é 1.

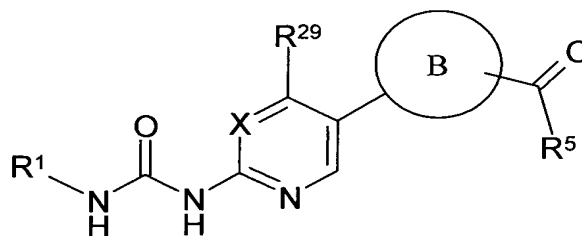
10 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), p é 2.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), R^4 , para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de carbamoíla, uma N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, um N,N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, um alcóxi carbonil C_{1-6} , carbóxi, oxo, hidróxi, uma alquila C_{1-6} , uma alcanoíla C_{1-6} , um N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla, uma imidazolila, e um 1H-1,2,4-triazolila, em que o N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, alcóxi carbonil C_{1-6} , alquila C_{1-6} , alcanoíla C_{1-6} , N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla, imidazolila, e 1H-1,2,4-triazolila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} ; e em que o hidrogênio do -NH- de imidazoila e 1H-1,2,4-triazolila opcionalmente pode ser substituído com R^{12} .

25 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) ou (XVII), R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionados do grupo que consiste de um alquila C_{1-4} , um alcóxi C_{1-4} , e um alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} ; e R^{12} , para cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila C_{1-4} e um alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} .

Em uma outra forma de realização dos compostos

representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XVIII):



(XVIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

5

X é CH ou N; e

R^{29} é uma arila de 6 membros ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros, em que ta arila ou heteroarila é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} ; e em que se a heteroarila compreende uma porção de $-NH-$ de hidrogênio pode ser opcionalmente substituído com um grupo selecionado de R^8 .

10

Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XVIII), anel B é selecionado do grupo que consiste de fenila, piridinila, e tiazolila.

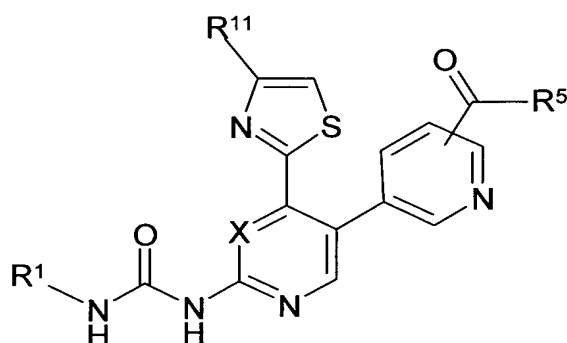
15

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XVIII), R^{29} é selecionado do grupo que consiste de piridinila, tiazolila, e fenila, em que a piridinila, tiazolila ou fenila pode ser opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} .

20

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XIX):

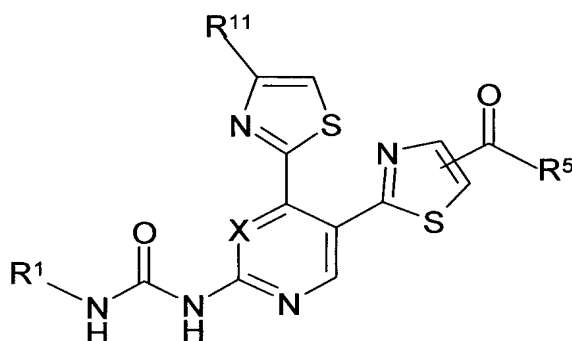
19



(XIX)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 , R^5 , e R^{11} são definidos como pela fórmula (I), e X é definido como na fórmula (XVIII).

5 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), os compostos da invenção são representados pela fórmula (XX):



(XX)

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 , R^5 , e R^{11} são definidos como pela fórmula (I), e X é definido como na fórmula (XVIII).

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^{11} é um halo, uma alquila C_{1-4} , uma haloalquila C_{1-4} , ou fenila.

15 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^1 é alquila C_{1-6} .

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^1 é etila.

5 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^2 é hidrogênio.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), m é 0.

10 Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), ou (XVII), R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, alcanoíla C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla ou alcóxi carbonil C_{1-6} .

15 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), ou (XVII), R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, acetila, N-(butil)carbamoíla, N-(metóxi)carbamoíla, etoxycarbonila ou isopropoxycarbonila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), ou (XVII), p é 0 ou 1.

20 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), ou (XVII), p é 0.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), ou (XVII), p é 1.

25 Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é $=N-$ e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de piridila, tiazolila e pirimidinila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), o anel A é um nitrogênio contendo grupo

heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de piridila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de tiazolila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de pirimidinila.

Em uma forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), anel B é carbociclila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é ou heterociclila; em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{14} .

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é piridila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é tiazolila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O

anel B é benzotiazolila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é fenila.

5 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é imidazo[1,2-a]piridinila.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O
10 anel B é quinolin-4(1H)-ona.

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), ou (XVI), (XVII), ou (XVIII), O anel B é piridin-2(1H)-ona.

Em uma forma de realização dos compostos representados
15 pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^5 é selecionado de hidróxi, $-N(R^{15})(R^{16})$ e um nitrogênio ligado por heterociclila; em que se o dito nitrogênio ligado por heterociclila contém uma porção de -NH- que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{18} .

20 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^5 é hidróxi, amino, um alcóxi C_{1-4} , um N-(alquila C_{1-4})amino, um N,N-(alquila C_{1-4})amino, ou um N-(cicloalquila C_{3-6})amino, em que o alcóxi C_{1-4} é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um
25 ou mais R^{17} ; e em que N-(alquila C_{1-4})amino, N,N-(alquila C_{1-4})amino, ou N-(cicloalquila C_{3-6})amino pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{21} .

Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX),

ou (XX), R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; em que R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila.

5 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi e $-N(R^{15})(R^{16})$; em que R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, metila, butila, metóxi ou ciclopropila.

10 Em uma outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I) (como descrito acima) em que:

15 R^1 é alquila C_{1-6} ;

R^2 é hidrogênio;

m é 0;

R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, alcanoíla C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla ou alcóxi carbonil C_{1-6} ;

p é 0 ou 1;

O anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é $=N-$ e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de piridila, tiazolila e pirimidinila;

25 O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila;

R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; e

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I) (como descrito acima) em que:

R^1 é etila;

5 R^2 é hidrogênio;

m é 0;

R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, acetila, N-(butil)carbamoíla, N-(metóxi)carbamoíla, etoxicarbonila ou isopropoxicarbonila;

10 p é 0 ou 1;

o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); selecionado de piridila, tiazolila e pirimidinila;

15 O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila; e

R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XIV), (XV), ou (XVI) (como descrito acima) em que:

R^1 é alquila C_{1-6} ;

R^2 é hidrogênio;

m é 0;

25 R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, alcanoíla C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla ou alcóxi carbonil C_{1-6} ;

p é 0 ou 1;

O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e

imidazo[1,2-a]piridinila;

R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; e

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XIV), (XV), ou (XVI) (como descrito acima) em que:

R^1 é etila;

10 R^2 é hidrogênio;

m é 0;

R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, acetila, N-(butil)carbamoíla, N-(metóxi)carbamoíla, etoxycarbonila ou isopropoxycarbonila;

15 p é 0 ou 1;

O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila; e

R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino;

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XVII) (como descrito acima) em que:

R^1 é alquila C_{1-6} ;

R^2 é hidrogênio;

25 R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, alcanoíla C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla ou alcóxi carbonil C_{1-6} ;

p é 0 ou 1;

O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e

imidazo[1,2-a]piridinila;

R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; e

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XVII) (como descrito acima) em que:

R^1 é etila;

R^2 é hidrogênio;

10 R^4 é um substituinte em carbono e é selecionado de carbóxi, carbamoíla, acetila, N-(butil)carbamoíla, N-(metóxi)carbamoíla, etoxicarbonila ou isopropoxicarbonila;

p é 0 ou 1;

15 O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila; e

R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XVIII) (como descrito acima) em que:

R^1 é alquila C_{1-6} ;

O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila;

R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; e

25 R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila;

R^{29} é selecionado do grupo que consiste de piridinila, tiazolila, e fenila, em que a piridinila, tiazolila ou fenila pode ser opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} ; e

R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-6} , ou haloalquila C_{1-6} ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é
5 fornecido um composto da fórmula (XVIII) (como descrito acima) em que:

R^1 é etila;

O anel B é piridila, tiazolila, benzotiazolila, fenila e imidazo[1,2-a]piridinila; e

R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino,
10 butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino;

R^{29} é selecionado do grupo que consiste de piridinila, tiazolila, e fenila, em que a piridinila, tiazolila ou fenila pode ser opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} ; e

R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionados
15 de flúor, trifluorometila, ou etila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XIX) ou (XX) (como descrito acima) em que:

20 R^1 é alquila C_{1-6} ;

R^5 é selecionado de hidróxi, alcóxi C_{1-6} e $-N(R^{15})(R^{16})$; e

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou carbociclila; e

R^{11} é halo, alquila C_{1-6} , ou haloalquila C_{1-6} ;

25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Portanto em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (XVIII) ou (XX) (como descrito acima) em que:

R^1 é etila;

R^5 é selecionado de hidróxi, metóxi, etóxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino e metoxiamino; e

R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionados de flúor, trifluorometila, ou etila;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

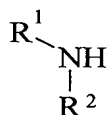
Os compostos particulares da invenção são os compostos dos Exemplos, cada um de que fornece um aspecto adicional independente da invenção. Em aspectos adicionais, a presente invenção também compreende qualquer dois ou mais compostos dos Exemplos.

10 Em uma forma de realização da invenção são fornecidos compostos da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), em uma forma de realização alternativa são fornecidos sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX).

15 Em um aspecto adicional a presente invenção fornece um processo para a preparação um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

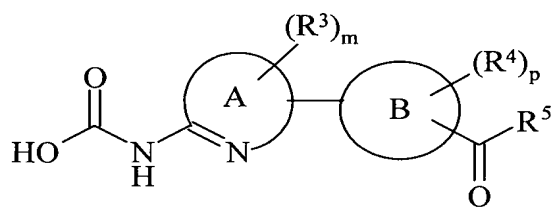
20 Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo para a preparação um composto da fórmula (I), ou qualquer forma de realização deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que o processo (em que os grupos variáveis são, a não ser de outra maneira especificada, como definido na fórmula (I)) que compreende:

Processo a) reação de uma amina da fórmula (II):



25 (II)

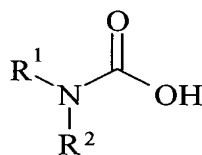
com um ácido da fórmula (III):



(III)

ou um derivado ativado deste;

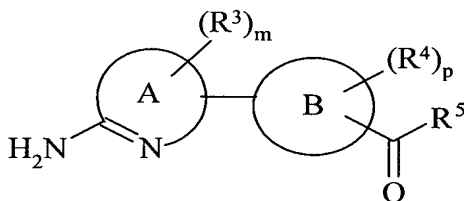
Processo b) reação de um ácido da fórmula (IV):



(IV)

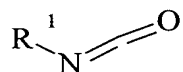
5

ou um derivado ativado deste; com uma amina da fórmula (V):



(V)

Processo c) para os compostos da fórmula (I) em que R^2 é hidrogênio; reação de um isocianato da fórmula (VI):

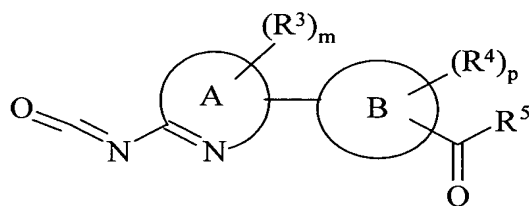


(VI)

10

com um composto da fórmula (V);

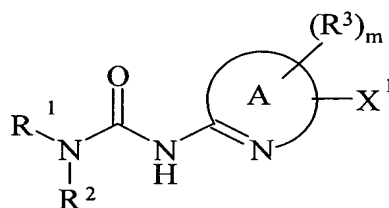
Processo d) reação de um isocianato da fórmula (VII):



(VII)

com um composto da fórmula (II);

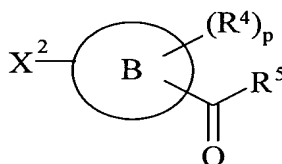
Processo e) para os compostos da fórmula (I) em que o anel A é ligado à ligação dupla do anel B e o anel B é ligação a uma ligação dupla do anel A; reação de um composto da fórmula (VIII):



5

(VIII)

com um composto da fórmula (IX):

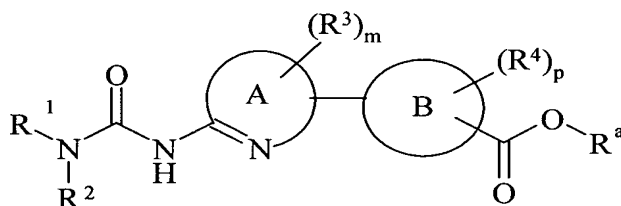


(IX)

em que um de X^1 e X^2 é um grupo deslocável “L” e o outro é um reagente organometálico “M”;

10

Processo f) para os compostos da fórmula (I) em que R^5 é hidróxi; desprotegendo um composto da fórmula (X):

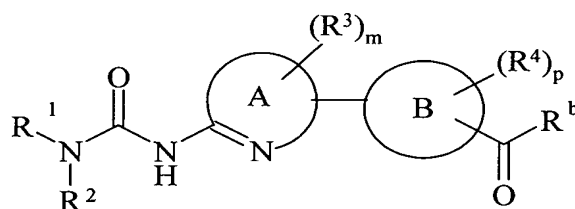


(X)

em que R^a é um grupo de proteção carbóxi;

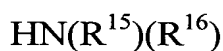
15

Processo g) para os compostos da fórmula (I) em que R^5 é - $N(R^{15})(R^{16})$ ou um nitrogênio ligado por heterociclila; reação de um composto da fórmula (XI):

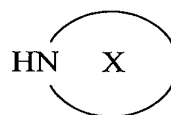


(XI)

em que R^b é hidróxi ou um grupo deslocável; com um composto da fórmula (XII) ou (XIII):



(XII)



(XIII)

5 em que o anel X é um -NH- contendo heterociclila;
e depois se necessário:

i) convertendo um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

ii) removendo quaisquer grupos de proteção;

10 iii) formando um sal farmaceuticamente aceitável.

R^a é um grupo de proteção carbóxi, os grupos de proteção carbóxi adequados são definidos abaixo neste.

L é um grupo deslocável, os valores adequados por L incluem cloro, bromo, tosila e trifluorometilsulfonilóxi.

15 M é um reagente organometálico, os valores adequados por M incluem organoboro e reagentes de organotina, em particular $\text{B}(\text{OR}^z)_2$ onde R^z é hidrogênio ou alquila C_{1-6} por exemplo $\text{B}(\text{OH})_2$; e $\text{Sn}(\text{R}^y)_3$ onde R^y é alquila C_{1-6} por exemplo $\text{Sn}(\text{Bu})_3$.

20 Um grupo deslocável adequado por R^b pode ser um grupo de éster, por exemplo ésteres de alcóxi C_{1-6} , éster de alilóxi, éster de benzilóxi, ésteres ativados incluindo ésteres formados com 1-hidroxibenzotriazol, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio 3-óxido hexafluorofosfato, cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida e

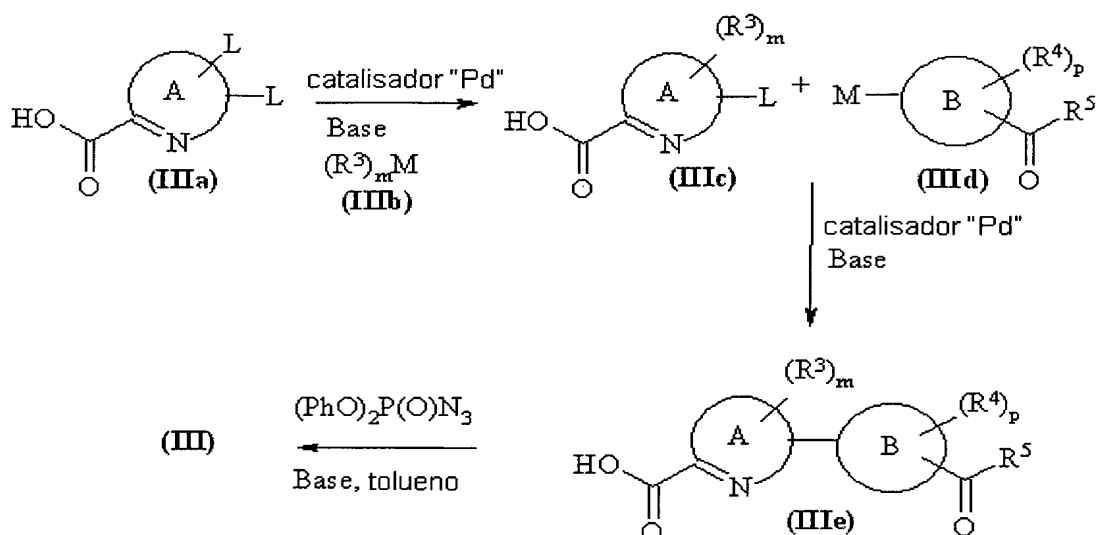
carbonildiimidazol; ou um grupo halo, por exemplo cloro ou bromo.

As condições da reação específica para as reações acima são como seguem.

Processo a) e Processo b) Aminas e ácidos podem ser ligados
5 juntos na presença de um reagente de ligação adequado. Os reagentes de
ligação de peptídeo padrão conhecidos na técnica podem ser utilizados como
reagentes de ligação adequados, ou por exemplo carbonildiimidazol e
dicicloexil-carbodiimida (DCC) ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)
carbodiimida (EDC), opcionalmente na presença de um catalisador tal como
10 dimetilaminopiridina ou 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente na presença de
uma base por exemplo trietilamina, piridina, ou 2,6-di-alquil-piridinas tal
como 2,6-lutidina ou 2,6-di-terc-butilpiridina. Os solventes adequados
incluem dimetilacetamida, diclorometano, benzeno, tetraidrofurano e
dimetilformamida. A reação de ligação pode ser convenientemente realizado
15 em uma temperatura na faixa de -40 a 40° C.

Os derivados de ácidos ativados adequados incluem haletos
ácidos, por exemplo cloretos ácidos, e ésteres ativos, por exemplo ésteres
pentafluorofenílicos. A reação destes tipos de compostos com aminas é bem
conhecidos na técnica, por exemplo estes podem ser reagidos na presença de
20 uma base, tal como aqueles descritos acima, e em um solvente adequado, tal
como aqueles descritos acima. A reação pode ser convenientemente realizada
em uma temperatura na faixa de -40 a 40° C.

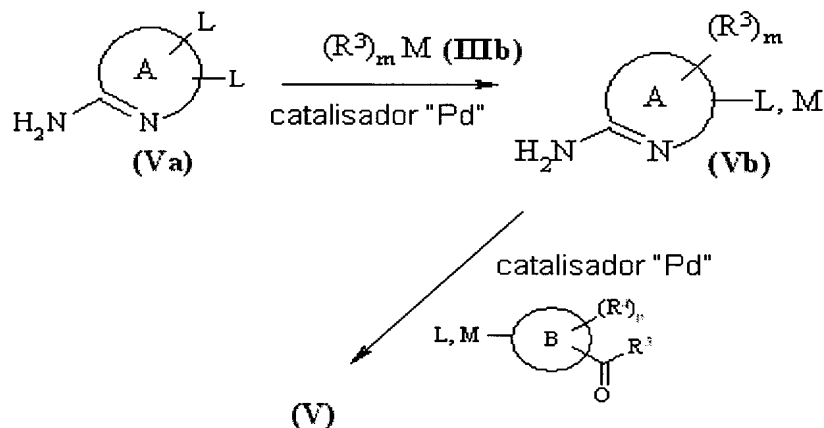
Os compostos da fórmula (III) pode ser preparado de acordo
com os esquemas seguintes:



Esquema 1

Onde L e M são como definidos neste acima.

Os compostos da fórmula (V) podem ser preparados de acordo com os esquemas seguintes:



Esquema 2

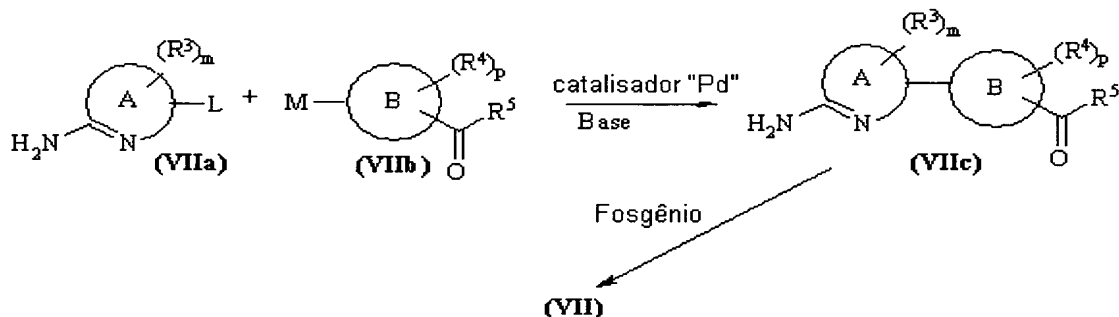
Onde L e M são como definidos neste acima.

Os compostos da fórmula (II), (IIIa), (IIIb), (Va) e (IV) são compostos comercialmente disponíveis, ou estes são conhecidos na literatura ou estes podem ser preparados pelos processos padrões conhecidos na técnica.

Processo c) e Processo d) Isocianatos e aminas podem ser ligadas juntas em um solvente adequado tal como clorofórmio, diclorometano, tolueno, ou N-metilpirrolidina na presença da base tal como

triethylamina e com a adição de calor.

Os compostos da fórmula (VII) podem ser preparados de acordo com os esquemas seguintes:



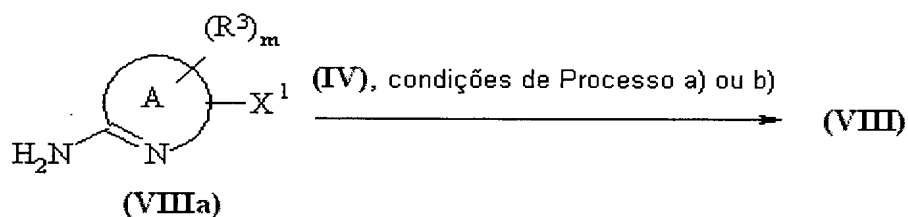
Esquema 3

5 Onde L e M são como definidos neste acima.

Os compostos da fórmula (VI), (VIIa) e (VIIb) são compostos comercialmente disponíveis, ou estes são conhecidos na literatura ou estes podem ser preparados pelos processos padrões conhecidos na técnica.

10 Processo e) os compostos da fórmula (VIII) e (IX) podem ser reagidos juntos pela química de ligação utilizando um catalisador apropriado. Tais reações são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, onde M é um grupo organoboro, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e uma base adequada tal como carbonato de sódio podem ser utilizados. No caso onde M é um reagente organotina, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ pode ser utilizado como o catalisador. A reação que acontece nos
15 solventes adequados podem requerer condições térmicas.

Os compostos da fórmula (VIII) podem ser preparados de acordo com os esquemas seguintes:



Esquema 4

Os compostos da fórmula (VIIIa) e (IX) são compostos

comercialmente disponíveis, ou estes são conhecidos na literatura ou estes podem ser preparados pelos processos padrões conhecidos na técnica.

Processo f) condições de desproteção de carbóxi adequados são resumidos neste abaixo.

5 Os compostos da fórmula (X) podem ser preparados pelas variações adequados de uma reação descrito neste para fazer os compostos da fórmula (I).

Processo g) Condições adequadas para esta reação são resumidos no Processo a) ou Processo b).

10 Os compostos da fórmula (XI) podem ser preparados pelas variações adequados de uma reação descritos neste para fazer os compostos da fórmula (I).

Os compostos da fórmula (XII) e (XIII) são compostos comercialmente disponíveis, ou estes são conhecidos na literatura ou estes
15 podem ser preparados pelos processos padrões conhecidos na técnica.

A formação de um sal farmaceuticamente aceitável está dentro de uma química orgânica comum usando técnicas padrões.

Este será apreciado que certos de vários anéis substituintes nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos pelas reações de substituição aromática padrão ou geradas pelas modificações de grupo
20 funcional convencional antes ou imediatamente seguindo os processos mencionados acima, e como os tais são incluídos no aspecto do processo da invenção. Os reagentes usados para introduzir tais anéis substituintes são comercialmente disponíveis ou são feitos pelos processos conhecidos na
25 técnica.

A introdução de substituintes em um anel pode converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I). Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituintes por meios de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes,

alquilação de substituintes, oxidação de substituintes, esterificação de substituintes, amidação de substituintes, formação de anéis de heteroarila. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica química. Os exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de alcóxidos, reações de diazotização seguido pela introdução do grupo tiol, grupo álcool, grupo halogênio. Exemplos de modificações incluem; oxidação de alquiltio por alquilsulfinila ou alquilsulfinila.

A química orgânica habilitada será capaz de usar e adaptar a informação contida e referenciada dentro das referências acima, e exemplos que acompanham este e também os Exemplos neste, para obter os materiais de partida necessário, e produtos. Se não comercialmente disponível, os materiais de partida necessárias para os procedimentos tais como aqueles descritos acima podem ser feito pelos procedimentos que são selecionados de técnicas de química orgânica padrão, técnicas que são análogas às sínteses de compostos similares estruturalmente conhecidos, ou técnicas que são análogas ao procedimento descrito acima ou os procedimentos descritos nos exemplos. É notado que muitos dos materiais de partida para os métodos sintéticos como descritos acima são comercialmente disponíveis e/ou amplamente relatados na literatura específica, ou deve ser feito a partir de compostos comercialmente disponíveis usando adaptados dos processos relatados na literatura específica. O leitor ainda é referido Advanced Organic Chemistry, 4^o Edição, por Jerry March, publicado pelo John Wiley & Sons 1992, para orientação geral em condições de reação e reagentes.

Também será apreciado que em alguma de uma reação mencionada neste esta pode ser necessária/desejável para proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os exemplos onde a proteção é necessária ou desejável são conhecidos aqueles habilitados na técnica, como são os métodos adequados para tal proteção. Os grupos convencionais de proteção podem ser

usados de acordo com a prática padrão (para a ilustração ver T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, 1991).

Exemplos de um grupo de proteção adequado para o grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroila, por exemplo benzoila, um grupo silila tal como trimetilsilila ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos acima de proteção variarão necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou um grupo aroila pode ser removido, por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido metálico alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo silila tal como trimetilsilila pode ser removido, por exemplo, por flúor ou pelo ácido aquoso; ou um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação na presença de um catalisador tal como paládio em carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcoxycarbonila, por exemplo um grupo metoxycarbonila, etoxycarbonila ou t-butoxycarbonila, um grupo arilmetoxycarbonila, por exemplo benziloxycarbonila, ou um grupo aroila, por exemplo benzoila. As condições de desproteção para os grupos acima de proteção necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou grupo alcoxycarbonila ou um grupo aroila pode ser removido por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido metálico alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um grupo t-butoxycarbonila pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxycarbonila tal como um grupo benziloxycarbonila pode ser

removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono, ou pelo tratamento com um ácido Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloila que pode ser
5 removido pelo tratamento com um alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina ou 2-hidroxietilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um etila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrólise com a base tal como
10 hidróxido de sódio, ou por exemplo um grupo t-butila que pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono, ou por exemplo, um grupo alila que pode ser removido,
15 por exemplo, pelo uso de um catalisador de paládio tal como acetato de paládio.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese usando técnicas convencionais bem conhecidas na técnica química, ou este pode ser removido durante uma última etapa de
20 reação ou desenvolvimento.

Quando uma forma ativa opticamente de um composto da invenção é requerida, esta pode ser obtida pela realização de um dos procedimentos acima usando um material de partida ativo opticamente (formado, por exemplo, pela indução assimétrica de uma etapa de reação
25 adequada), ou pela resolução de uma forma racêmica do composto ou intermediário usando um procedimento padrão, ou pela separação cromatográfica de diastereoisômeros (quando produzido). As técnicas enzimáticas podem também ser úteis para a preparação de compostos ativos opticamente e/ou intermediários.

Similarmente, quando um regioisômero puro de um composto da invenção é requerido, este pode ser obtido pela realização de um dos procedimentos acima usando um regioisômero puro como um material de partida, ou pela resolução de uma mistura dos regioisômeros ou intermediários usando um procedimento padrão.

Métodos de teste da potência da enzima

Os compostos foram testados para a inibição da atividade GyrB ATPase usando um molibdato de amônio/ensaio de detecção de fosfato com base em malaquita verde (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, e O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Os ensaios foram realizados em placas de multi-reservatórios em 100 µl de reações contendo: 50 mM de tampão de TRIS pH 7,5, 75 mM de acetato de amônio, 5,5 mM de cloreto de magnésio, 0,5 mM de ácido etilenodiaminatetraacético, 5 % de glicerol, 1 mM de 1,4-Ditio-DL-treitol, 200 nM de albumina de soro bovino, 16 µg/ml de DNA de salmão de esperma cortado, 4 nM de GyrA de *E. coli*, 4 nM de GyrB de *E. coli*, 250 µM de ATP, e composto em dimetilsulfóxido. As reações foram resfriadas bruscamente com 150 µl de molibdato de amônio/reagente de detecção de malaquita verde contendo 1,2 mM de cloridreto de malaquita verde, 8,5 mM de tetraidrato de molibdato de amônio, e 1 M de ácido clorídrico. As placas foram lidas em um leitor de placa de absorbância a 625 nm e valores da inibição da porcentagem foram calculados usando dimetilsulfóxido (2 %) contendo reações como 0 % de inibição e reações (2 µM) contendo novobiocina como 100 % de controles de inibição. A potência do composto foi baseado na medição IC₅₀ determinada a partir das reações realizadas na presença de 10 concentrações de compostos diferentes.

Os compostos foram testados para a inibição da atividade de topoisomerase IV ATPase como descrito acima por GyrB exceto as reações de 100 µl contendo os seguintes: 20 mM de tampão de TRIS pH 8,5, 50 mM de acetato de amônio, 8 mM de cloreto de magnésio, 5 % de glicerol, 5 mM de

1,4-Ditio-DL-treitol, 0,005 % de Brij-35, 5 µg/ml de DNA de salmão de esperma cortado, 10 nM de ParC de *E. coli*, 10 nM de ParE de *E. coli*, 160 µM de ATP, e composto em dimetilsulfóxido. A potência do composto foi baseado nas medições de IC₅₀ determinadas a partir das reações realizadas na presença de 10 concentrações de compostos diferentes.

Os compostos da invenção no geral tem valores de IC₅₀ de <200 µg/ml em um ou ambos ensaios descritos neste acima.

Os compostos foram testados para a inibição da atividade GyrB ATPase usando um molibdato de amônio/ensaio de detecção de fosfato com base em malaquita verde (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, e O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Os ensaios foram realizados em placas de multi-reservatórios em reações de 100 µl contendo: 50 mM de tampão de Hepes pH 7,5, 75 mM de acetato de amônio, 8,0 mM de cloreto de magnésio, 1,0 mM de ácido etilenodiaminatetraacético, 5 % de glicerol, 2 mM de 1,4-Ditio-DL-treitol, 400 nM de albumina de soro bovino, 5 µg/ml de DNA de salmão de esperma cortado, 1,25 nM de GyrA de *E. coli*, 1,25 nM de GyrB de *S. aureus*, 500 µM de ATP, e composto em dimetilsulfóxido. As reações foram resfriadas bruscamente com 150 µl de molibdato de amônio/reagente de detecção de malaquita verde contendo 1,2 mM de cloridreto de malaquita verde, 8,5 mM de tetraidrato de molibdato de amônio, e 1 M de ácido clorídrico. As placas foram lidas em um leitor de placa de absorbância a 650 nm e os valores da inibição da porcentagem foram calculados usando dimetilsulfóxido (2 %) contendo as reações como 0 % de inibição e reações (2 µM) contendo novobiocina como 100 % de controles de inibição. A potência do composto foi baseado nas medições de IC₅₀ determinadas a partir das reações realizadas na presença de 10 concentrações de compostos diferentes.

A Tabela 1 mostra os valores de IC₅₀ de GyrB ATPase de *S. aureus* (SAU) pelos compostos representativos da invenção.

Tabela 1

Número do exemplo	IC ₅₀ (μM)
17	0,266
19	0,846
36	0,0168
39	0,014

Tabela 2 mostra o percentual de inibição de GyrB ATPase de *S. aureus*(SAU) pelos compostos da invenção em uma concentração do composto de 12,5 μM a não ser de outra maneira notada.

5 Tabela 2

Número do exemplo	% de Inibição (μM)
1	3,02
2	99,14
3	55,01
4	84,03
5	63,73
6	99,74
7	97,38
8	81,52
9	93,50
10	92,57
11	não disponível
12	92,58
13	98,96
14	99,45*
15	97,89
16	1,28*
17	99,12
18	100,72
19	95,06
20	98,41
21	77,09
22	99,7
23	92,46
24	99,13
25	99,53
26	70,54
27	99,13
28	96,82
29	13,61
30	62,90
31	100,06
32	2,66
33	38,16
34	42,48*
35	96,68*

36	4,84
37	98,86
38	91,81
39	98,99
40	83,74
41	26,89
42	não disponível
43	não disponível
44	não disponível
45	não disponível
46	83,41
47	91,72
48	101,04
49	37,80
50	não disponível
51	62,07
52	não disponível
53	não disponível
54	89,84
55	86,4
56	84,07
57	80,11
58	89,32
59	não disponível
60	não disponível
61	92,85
62	não disponível
63	não disponível
64	92,59
65	não disponível
66	não disponível
67	92,51
68	não disponível
69	88,52
70	88,23
71	92,98
72	80,32
73	não disponível
74	0,95
75	93,47
76	88,19
77	101,46
78	não disponível
79	não disponível
80	não disponível
81	não disponível
82	não disponível
83	86,87
84	não disponível

85	94,93
86	99,88
87	não disponível
88	não disponível
89	86,13
90	19,71
91	100,94
92	101,43
93	99,14
94	98,94
95	100,11
96	95,42
97	101,37
98	99,33
99	102,40
100	99,68
101	98,26
102	98,20
103	96,04
104	89,92
105	94,75
106	93,1
107	83,95
108	100,44
109	99,48
110	100,89
111	100,96
112	99,91
113	101,53
114	105,38
115	99,18
116	98,74
117	101,33
118	101,75
119	102,99
120	não disponível
121	81,82
122	85,75
123	96,24
124	95,06
125	107,06
126	96,24
127	96,99
128	91,47
129	100,02
130	98,67
131	59,98
132	não disponível
133	não disponível

134	7,09
135	0,52
136	60,97
137	86,92
138	94,77
139	96,72
140	76,56
141	99,23
142	0,68
143	99,11
144	38,56
145	100,53
146	64,3
147	94,65
148	94,15
149	97,52
150	100,30
151	97,71
152	69,36
153	71,43
154	99,81
155	82,32
156	42,95
157	101,23
158	92,60
159	95,32
160	95,49
161	101,17
162	100,67
163	97,75
164	88,11
165	não disponível

*Nota: O percentual de inibição foi medido em uma concentração do composto de 5 μ M.

Métodos de teste da susceptibilidade bacteriana

Os compostos foram testados para a atividade antimicrobiana pelo teste de susceptibilidade em meio líquido. Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido e testados em 10 diluições de duplicação nos ensaios de susceptibilidade. Os organismos usados nos ensaios foram desenvolvidos durante a noite em meio ágar adequado e então recolocado em suspensão em um meio líquido apropriado para o desenvolvimento do organismo. A suspensão foi em 0,5 de McFarland e ainda em 1 a 10 diluição foi feita no mesmo meio líquido para preparar a suspensão do organismo final em 100 μ L. As placas foram incubadas sob as condições apropriadas a 37° C

por 24 horas antes da leitura. A concentração inibidora mínima foi determinada como a concentração menor de medicamento capaz de reduzir o desenvolvimento para 80 % ou mais.

5 O Exemplo 26 tem um MIC de 2,0 µg/ml contra *Streptococcus pneumoniae*.

De acordo com uma característica adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso em um método de tratamento do corpo animal ou humano pela terapia.

10 Em uma forma de realização, a invenção fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um animal, tal como um humano, compreendendo a administração ao animal ou humano em uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), e (XX), ou um sal farmaceuticamente
15 aceitável do mesmo.

Foram observados que os compostos da presente invenção inibem a girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV e são portanto de interesse para seus efeitos antibacterianos. Em um aspecto da invenção os compostos da invenção inibem a girase bacteriana de DNA e são portanto de
20 interesse para seus efeitos antibacterianos. Em um aspecto da invenção, os compostos da invenção inibem a topoisomerase IV e são portanto de interesse para seus efeitos antibacterianos. Em um aspecto da invenção, os compostos da invenção inibem tanto a girase de DNA quanto a topoisomerase IV e são portanto de interesse para seus efeitos antibacterianos. Deste modo, os
25 compostos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção das infecções bacterianas.

Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Acinetobacter baumannii*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a

uma infecção causada por *Acinetobacter haemolyticus*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Acinetobacter junii*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Acinetobacter johnsonii*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Acinetobacter lwoffii*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Bacteroides bivius*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Bacteroides fragilis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Burkholderia cepacia*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Campylobacter jejuni*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Chlamydia pneumoniae*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Chlamydia urealyticus*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Chlamydophila pneumoniae*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Clostridium difficile*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterobacter aerogenes*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterobacter cloacae*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterococcus faecalis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterococcus faecium*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Escherichia coli*. Em um

aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma
 infecção causada por *Gardnerella vaginalis*. Em um aspecto da invenção uma
 “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por
Haemophilus parainfluenzae. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou
 5 “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Haemophilus*
influenzae. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção
 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Helicobacter pylori*. Em um
 aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma
 infecção causada por *Klebsiella pneumoniae*. Em um aspecto da invenção
 10 uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada
 por *Legionella pneumophila*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou
 “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus*
aureus resistente à meticilina. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou
 “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus*
 15 *aureus* susceptível à meticilina. Em um aspecto da invenção uma “infecção”
 ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Moraxella*
catarrhalis. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção
 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Morganella morganii*. Em
 um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a
 20 uma infecção causada por *Mycoplasma pneumoniae*. Em um aspecto da
 invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção
 causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Em um aspecto da invenção uma
 “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por
Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina. Em um aspecto da invenção
 25 uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada
 por *Streptococcus pneumoniae* susceptível por penicilina. Em um aspecto da
 invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção
 causada por *Peptostreptococcus magnus*. Em um aspecto da invenção uma
 “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por

Peptostreptococcus micros. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptostreptococcus anaerobius*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por

5 *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptostreptococcus prevotii*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptostreptococcus tetradius*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou

10 “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptostreptococcus vaginalis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Proteus mirabilis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Pseudomonas aeruginosa*. Em um aspecto da

15 invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus aureus* resistente à quinolona. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus epidermis* resistente à quinolona. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma

20 infecção causada por *Salmonella typhi*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Salmonella paratyphi*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Salmonella enteritidis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

25 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Salmonella typhimurium*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Serratia marcescens*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus aureus*. Em um aspecto da invenção uma

“infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus epidermidis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus saprophyticus*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Streptococcus agalactiae*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Streptococcus pneumoniae*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Streptococcus pyogenes*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Stenotrophomonas maltophilia*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Ureaplasma urealyticum*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus epidermis* resistente à vancomicina. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis*, Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Clostridium perfringens*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Klebsiella oxitoca*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Neisseria meningitidis*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma

infecção causada por *Fusobacterium spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptococcus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Proteus vulgaris*. Em um

5 aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus* gram-negativo regulável (incluindo *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, e *Staphylococcus saprophyticus*).

Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

10 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Acinetobacter spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Bacteroides spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Burkholderia spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

15 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Campylobacter spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Chlamydia spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Chlamydophila spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

20 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Clostridium spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterobacter spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterococcus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

25 bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Escherichia spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Gardnerella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Haemophilus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção

bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Helicobacter spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Klebsiella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Legionella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Moraxella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Morganella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Mycoplasma spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Neisseria spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Peptostreptococcus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Proteus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Pseudomonas spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Salmonella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Serratia spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Staphylococcus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Streptococcus spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Stenotrophomonas spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Ureaplasma spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por aeróbios. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por

anaeróbios comprometidos. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por anaeróbios facultativo. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por bactéria Gram-postivo. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por bactéria Gram-negativo. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por bactéria Gram-variável. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por patógenos respiratórios atípicos. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Enterics*. Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Shigella spp.* Em um aspecto da invenção uma “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada por *Citrobacter*.

Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecção ginecológica. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecção do trato respiratório (RTI). Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à doença sexualmente transmitida. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecção do trato urinário. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à exacerbação aguda de bronquite crônica (ACEB). Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se ao meio de otite aguda. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à sinusite aguda. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se a uma infecção causada pela bactéria resistente à droga. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à sepse relacionada com o catéter. Em um aspecto da invenção “infecção” ou

“infecção bacteriana” refere-se ao cancróide. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à clamídia. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à pneumonia adquirida por comunidade (CAP). Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecção de pele e das estruturas da pele complexa. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecção de pele e das estruturas da pele não complexa. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à endocardite. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à neutropenia febril. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à cervicite gonococal. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à uretrite gonococal. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à pneumonia adquirida pelo hospital (HAP). Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à osteomielite. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à sepse. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à sífilis. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à pneumonia associada ao ventilador. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à infecções intraabdominais. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à gonorréia. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à meningite. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se ao tétano. Em um aspecto da invenção “infecção” ou “infecção bacteriana” refere-se à tuberculose.

Em uma forma de realização, é esperado que os compostos da presente invenção serão úteis no tratamento das infecções bacterianas incluindo, mas não limitado a pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele,

exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepsse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas pela bactéria resistente à droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, 5 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina.

De acordo com uma característica adicional da presente invenção aqui é fornecido um método para a produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente, tal como homem, em 10 necessidade de tal tratamento, que compreende a administração do dito animal em uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

De acordo com uma característica adicional da invenção aqui é fornecido um método para a inibição de girase bacteriana de DNA e/ou 15 topoisomerase IV em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano, em necessidade de tal tratamento que compreende a administração do dito animal em uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo como definido mais acima.

De acordo com uma característica adicional da invenção aqui é fornecido um método de tratamento uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano, em necessidade de tal 20 tratamento que compreende a administração do dito animal em uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmacologicamente aceitável do 25 mesmo como definido mais acima.

De acordo com uma característica adicional da invenção aqui é fornecido um método de tratamento uma infecção bacteriana selecionado de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital,

infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas pela bactéria resistente à droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à metilicina e *Enterococci* resistente à vancomicina em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano, em necessidade de tal tratamento que compreende a administração do dito animal em uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido mais acima.

Ainda uma característica da presente invenção é um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), e sais farmaceuticamente aceitáveis destes para o uso como um medicamento. Adequadamente o medicamento é um agente antibacteriano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente tal como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o uso na inibição da girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV em um animal de sangue quente tal como sendo um humano.

Deste modo de acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente tal como sendo um humano.

5 Deste modo de acordo com um aspecto adicional da invenção
aqui é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI),
(XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do
mesmo na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de uma
infecção bacteriana selecionado de pneumonia adquirida por comunidade,
pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele,
10 exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda,
sepsis relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite,
infecções do trato urinário e infecções causadas pela bactéria resistente à
droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina,
Staphylococcus aureus resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis*
15 resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina em um animal
de sangue quente tal como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é
fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII),
(XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso
20 na produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente tal
como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é
fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII),
(XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso
25 na inibição da girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV em um
animal de sangue quente tal como sendo um humano.

Deste modo de acordo com um aspecto adicional da invenção
aqui é fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
(XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo

para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente tal como sendo um humano.

5 Deste modo de acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana selecionado de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, 10 neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas pela bactéria resistente à droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina em um animal de sangue quente tal como sendo um 15 humano.

A fim de usar um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, (em seguida nesta seção relacionada à composição farmacêutica de “um composto desta invenção”) para o tratamento terapêutico 20 (incluindo profilático) de mamíferos incluindo humanos, em particular no tratamento da infecção, este é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica.

Portanto em um outro aspecto a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), 25 (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da

fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), como definido mais acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável para o uso na produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), como definido mais acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável para o uso na inibição da girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), como definido mais acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano.

De acordo com um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), como definido mais acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana selecionado de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas

pela bactéria resistente à droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina em um animal de sangue quente, tal como sendo um humano.

5 As composições da invenção podem ser em uma forma adequada para o uso oral (por exemplo como tabletes, lozangos, cápsulas duras ou macias, suspensões oleosas ou aquosas, emulsões, pós dispersáveis ou grânulos, xaropes ou elixir), para o uso tópico (por exemplo como cremes, unguentos, géis, ou soluções oleosas ou aquosas ou suspensões), para a
10 administração por inalação (por exemplo como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para a administração em insuflação (por exemplo como um pó finamente dividido) ou pela administração parenteral (por exemplo como uma solução oleosa ou aquosa estéril pela dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intramuscular ou como um supositório para a
15 dosagem retal).

 As composições da invenção podem ser obtidas pelos procedimentos convencionais usando excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Deste modo, as composições pretendidas para o uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes
20 corantes, adoçantes, flavorizantes e/ou conservantes.

 Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para a formulação de tablete inclui, por exemplo, diluentes inertes tal como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação de desintegração tal como amido de milho ou ácido algênico;
25 agentes de ligação tal como amido; agentes de lubrificação tal como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes tal como etila ou p-hidroxibenzoato de propila, e anti-oxidantes, tal como ácido ascórbico. As formulações de tabletes podem ser revestidos ou não revestidos para modificar sua desintegração e a absorção subsequente do ingrediente ativo

dentro do trato intestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, neste caso, usando agentes de revestimento convencional e procedimentos bem conhecidos na técnica.

As composições para o uso oral podem ser na forma de cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo tal como óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva.

As suspensões aquosas no geral contém o ingrediente ativo em formas finamente em forma de pó juntos com um ou mais agentes de suspensão, tal como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, tragacanto de goma e goma de acácia; agentes de dispersão ou umectação tal como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo estearato de polioxetileno), ou produtos de condensação de óxido etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido etileno com ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido etileno com ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido etileno com ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes (tal como etila ou p-hidroxibenzoato de propila, anti-oxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes de coloração, agentes flavorizantes, e/ou agentes adoçantes (tal como

sacarose, sacarina ou aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal (tal como óleo de ráquis, óleo de oliva, óleo de sêsamo ou óleo de coco) ou em um óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um agente de espessura tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes adoçantes tal como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Os pós dispersáveis e grânulos adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água no geral contendo o ingrediente ativo junto com um agente de dispersão ou umectação, agentes de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes adequados de dispersão ou umectação e os agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Os excipientes adicionais tal como adoçantes, flavorizantes e agentes de coloração, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem ser na forma de emulsões água em óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de ráquis, ou um óleo mineral, tal como por exemplo parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Os agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, gomas de ocorrência natural tal como goma de acácia ou tragacanto de goma, fosfatídeos de ocorrência natural tal como soja, lecitina, um éster ou ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter adoçantes, flavorizantes e agentes conservantes.

Os xaropes e elixir podem ser formulados com agentes adoçantes tal como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose, e também pode conter um agente calmante, conservante, flavorizante e/ou corante.

5 As composições farmacêuticas também podem se na forma de uma suspensão oleosa ou aquosa injetável estéril, que pode ser formulado de acordo com os procedimentos conhecidos usando um ou mais dos agentes apropriados de dispersão ou umectação e agentes de suspensão, que foram mencionados acima. Uma preparação injetável estéril também podem ser uma
10 solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente aceitável parenteralmente não tóxico, por exemplo um solução em 1,3-butanodiol.

 As composições para a administração por inalação podem ser na forma de um aerossol pressurizado convencional arranjado para dispersar o ingrediente ativo como um aerossol contendo sólidos finamente divididos ou
15 gotículas líquidas. Os propulsores aerossóis convencionais tal como carbonetos fluoretados voláteis ou carbonetos podem ser usados e o dispositivo aerossol é convenientemente arranjado para dispersar uma quantidade medida do ingrediente ativo.

 Ainda para informação na formulação o leitor é referido no
20 Capítulo 25.2 no volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

 A quantidade do ingrediente ativo que é combinado com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem simples variarão necessariamente dependendo do hospedeiro tratado e a via particular de
25 administração. Por exemplo, uma formulação pretendida para a administração oral para os humanos conterà no geral, por exemplo, a partir de 0,5 mg a 2 g do agentes ativo composto com uma quantidade conveniente e apropriada de excipientes que podem variar a partir de cerca de 5 a cerca de 98 por cento em peso da composição total. As formas de unidade de dosagem conterà no geral

cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo. Ainda para informação em vias de administração e Regimes de dosagens o leitor é referido no Capítulo 25.3 no volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press
5 1990.

Os compostos da invenção descritos neste podem ser aplicados como uma terapia única ou pode envolver, em adição a um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser atingido por meio da administração separada, sequencial ou
10 simultânea dos componentes individuais do tratamento. Onde a administração é sequencial ou separada, o atraso na administração do segundo componente não deve ser tal como a perda do efeito benéfico da combinação. As classes e substâncias adequadas podem ser selecionadas de um ou mais dos seguintes:

i) outros agentes bacterianos por exemplo macrolídeos por
15 exemplo eritromicina, azitromicina ou claritromicina; quinolonas por exemplo ciprofloxacina ou levofloxacina; β -lactamas por exemplo penicilinas por exemplo amoxicilina ou piperacilina; cefalosporinas por exemplo ceftriáxio ou ceftazidima; carbapenemos, por exemplo meropenemo ou imipenemo etc; aminoglicosídeos por exemplo gentamicina ou tobramicina; ou
20 oxazolidinonas; e/ou

ii) agentes anti-infectivos por exemplo, um triazol anti-fúngico por exemplo ou anfotericina; e/ou

iii) terapêuticos de proteínas biológicas por exemplo anticorpos, citocinas, produtos da proteína de aumento da permeabilidade /
25 bactericida (BPI); e/ou

iv) inibidores de bomba de efluxo.

Portanto, em um aspecto adicional da invenção aqui é fornecido um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um

agente quimioterapêutico selecionado de:

i) um ou mais agentes bacterianos adicionais; e/ou

ii) um ou mais agentes anti-infectivos; e/ou

5 iii) terapêuticos de proteínas biológicas por exemplo anticorpos, citocinas, proteína de aumento da permeabilidade / bactericida (BPI) produtos; e/ou

iv) um ou mais inibidores de bomba de efluxo.

Em uma outra forma de realização, a invenção diz respeito ao um método de tratamento uma infecção bacteriana em um animal, tal como
10 um humano, compreendendo a administração ao animal em uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), ou (XX), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um agente quimioterapêutico selecionado de:

i) um ou mais agentes bacterianos adicionais; e/ou

15 ii) um ou mais agentes anti-infectivos; e/ou

iii) terapêuticos de proteínas biológicas por exemplo anticorpos, citocinas, proteína de aumento da permeabilidade / bactericida (BPI) produtos; e/ou

iv) um ou mais inibidores de bomba de efluxo.

20 Como estado acima o tamanho de uma dosagem requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado da doença particular será necessariamente variado dependendo do hospedeiro tratado, a via de administração, a gravidade da doença sendo tratada, e se ou não um agente quimioterapêutico adicional é administrado em combinação com um
25 composto da invenção. Preferivelmente uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg é utilizado. Entretanto a dose diária será necessariamente variado dependendo do hospedeiro tratado, a via particular de administração, a gravidade da doença sendo tratada, e se ou não um agente quimioterapêutico adicional é administrado em combinação com um composto da invenção. De

acordo com a ótima dosagem pode ser determinada pelo médico que está tratando qualquer paciente em particular.

Como notado acima, uma forma de realização da presente invenção é direcionada por tratar ou prevenir as doenças causadas por infecções bacterianas, em que a bactéria compreende uma enzima de GyrB ATPase ou topoisomerase IV ATPase. O "tratamento de um paciente com uma doença causada por uma infecção bacteriana" inclui atingir, parcial ou substancialmente, um ou mais dos seguintes: a redução ou melhoramento da progressão, gravidade e/ou duração da infecção, uma interessante expansão de uma infecção, melhoramento ou melhora de um sintoma clínico ou indicador associado com a infecção (tal como componentes de soro e tecido), e prevenção da recorrência da infecção.

Como usado neste, o termo "prevenção de uma infecção bacteriana" refere-se a indução no risco de adquirir a infecção, ou a redução ou inibição da recorrência da infecção. Em uma forma de realização preferida, um composto da invenção é administrado como uma medida conservante a um paciente, preferivelmente um humano, antes de um procedimento cirúrgico ser realizado no paciente para prevenir a infecção.

Como usado neste, o termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto desta invenção para o tratamento ou prevenção de uma infecção bacteriana é uma quantidade que é suficiente para prevenir o início de uma infecção, reduzir ou melhorar a gravidade, duração, ou progresso, de uma infecção, prevenir o avanço de uma infecção, causar a regressão de uma infecção, prevenir a recorrência, desenvolvimento, início ou progressão de um sintoma associado com uma infecção, ou intensificar ou melhorar os efeitos profiláticos ou terapêuticos de uma outra terapia.

Em adição a este uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), e (XX), e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo são também úteis como ferramentas

farmacológicas no desenvolvimento e padronização dos sistemas de teste in vitro e in vivo para a avaliação dos efeitos dos inibidores da girase de DNA e/ou topoisomerase IV em animais de laboratório tal como gatos, cachorros, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da busca por novos agentes terapêuticos.

Em outros acima, a composição farmacêutica, processo, método, uso e características da fabricação do medicamento, as formas de realizações alternativas e particulares dos compostos da invenção descritos neste também aplica-se.

10 Exemplos

A invenção é agora ilustrada mas não limitada pelos seguintes Exemplos em que a não ser de outra maneira estados :-

(i) evaporações foram realizadas pela evaporação rotativa à vácuo e o desenvolvimento dos procedimentos foram realizados após a remoção dos sólidos residuais pela filtração;

(ii) operações foram no geral realizadas em temperatura ambiente, que é tipicamente na faixa de 18 a 26° C e sem exclusão de ar a não ser de outra maneira estado, ou a não ser a pessoa habilitada de outra maneira trabalha sob uma atmosfera inerte;

(iii) cromatografia de coluna (pelo procedimento por vaporização instantânea) foi usado para purificar os compostos e foi realizada em Merck Kieselgel silica (Art. 9385) a não ser de outra maneira estado;

(iv) os rendimentos são dados pela ilustração apenas e não são necessariamente o alcançável máximo; a estrutura dos produtos finais da invenção foram no geral confirmados por RMN e técnicas de massa espectral; espectro de ressonância magnética de próton é cotado e foi no geral determinado em DMSO-d₆ a não ser de outra maneira estado usando um espectrômetro Bruker DRX-300 operando em um campo de força de 300 MHz. As mudanças químicas são relatadas em partes por milhão que caem a

partir de tetrametisilano como um padrão interno (escala δ) e as multiplicidades de pico são mostradas deste modo: s, singlete; d, duplete ; AB ou dd, duplete de dupletos; dt, duplete de tripletos; dm, dupletos de multipletos; t, tripleto, m, multipletos; br, extensão; dados da massa espectral de bombardeio rápido do átomo (FAB) foram no geral obtidos usando um espectrômetro de Platform (fornecido por Micromass) rotacionado em eletropulverizador e, onde apropriado, dados de íon positivo ou dados de íons negativos foram coletados ou usando séries de Agilent 1100 LC/MSD equipado com Sedex 75ELSD, rotacionado no modo de ionização da química da pressão atmosférica e, onde apropriado, os dados dos íons positivos ou dados dos íons negativos foram coletados; o espectro da massa foi rotacionado com uma energia de elétron de 70 volts de elétron no modo de ionização química (CI) usando uma sonda de exposição direta; onde a ionização indicada foi eficaz pelo impacto do elétron (EI), bombardeio rápido do átomo (FAB) ou eletropulverizador (ESP); valores para o m/z são dados; no geral, apenas íons que indicam a origem da massa são relacionadas;

(vi) cada intermediário foi purificado ao padrão requerido para o estágio subsequente e foi caracterizado em detalhe suficiente para confirmar que a estrutura administrada está correta; a pureza foi avaliada pela cromatografia líquida de alta pressão, cromatografia de camada de fina, ou RMN e a identidade foi determinada pela espectroscopia infra-vermelho (IR), a espectroscopia de massa ou espectroscopia de RMN como apropriado;

(vii) as seguintes abreviações podem ser usadas:

EDC é 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 DIEA é diisopropil etilamina;
 HOBt é 1-hidroxibenzotriazol;
 DMF é N,N-dimetilformamida;
 SM é material de partida;
 DMSO é dimetilsulfóxido;

CDCl_3 é clorofórmio deuterado;

MS é espectroscopia de massa;

EtOAc é acetato de etila;

MeOH é metanol;

TFA é ácido trifluoroacético;

TFAA é anidrido trifluoroacético;

HATU é N-[(dimetilamino)-1H,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanamínio hexafluorofosfato de N-óxido;

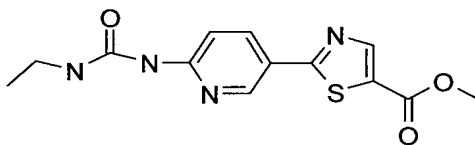
EtOH é etanol;

DCM é diclorometano; e

(viii) as temperaturas são cotadas como ° C.

Exemplo 1

2-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila

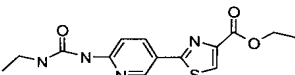
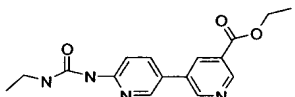
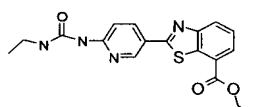
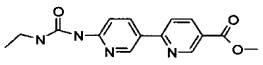
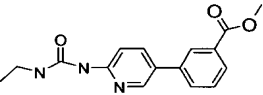
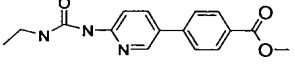


N-Etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]uréia (Intermediário 1, 0,20 g, 0,69 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila (0,152 g, 0,69 mmol), tetraquis trifenil fosfino paládio (0,08 g, 0,069 mmol) e carbonato de cézio (0,245 mg, 0,754 mmol) foram colocados em um frasco de microondas e desgaseificados com argônio. Depois, dioxano:água (4:1, 3 ml) foi adicionado a este e submetido a microondas a 110° C por meia hora. A mistura de reação foi dividida entre água e EtOAc e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água, salmoura e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com 2 % de MeOH em DCM a 3 % de MeOH em DCM. MS (ESP): 307 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$;

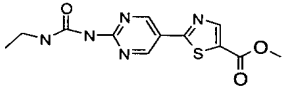
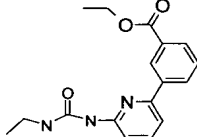
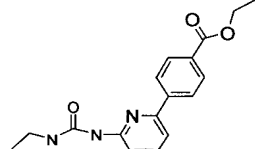
RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,60 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H).

Exemplos 2 a 16

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 1.

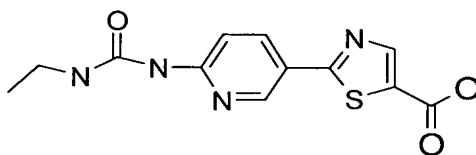
Ex	Composto	Dados	SM
2	2-(6- {[(etilamino)carbonil]a mino}piridin-3-il)-1,3- tiazol-4-carboxilato de etila 	MS (ESP): 321 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3 H), 1,31 (t, 3 H), 3,14-3,22 (m, 2 H), 4,32 (q, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,80 (brs, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,52 (s, 1H)	Intermediário 1 e 2-bromo- 1,3-tiazol-4- carboxilato de etila
3	6'-{[(etilamino)- carbonil]amino}-3,3'- bipiridina-5-carboxilato de etila 	MS (ES): 315 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3 H), 1,35 (t, 3 H), 3,14-3,25 (m, 2 H), 4,37 (q, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,96 (t, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,37 (s, 1H)	Intermediário 1 e 5- bromonicotinato de etila
4	2-(6-{[(etilamino)- carbonil]amino}piridin- 3-il)-1,3-benzotiazol-7- carboxilato de etila 	MS (ES): 371 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,10 (t, 3 H), 1,40 (t, 3 H), 3,20 (m, 2 H), 4,44 (q, 2 H), 7,68 (q, 2 H), 7,82 (t, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 9,59 (s, 1H)	Intermediário 1 e 2-bromo- 1,3- benzotiazol-7- carboxilato de etila (US5770758)
5	6'-{[(etilamino)- carbonil]amino}-2,3'- bipiridina-5-carboxilato de metila 	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,10 (t, 3 H), 3,14-3,22 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,52 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,98 (brs, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,42 (s, 1H)	Intermediário 1 e 6- bromonicotinat o de metila
6	3-(6-{[(etilamino)- carbonil]amino}piridin- 3-il)benzoato de metila 	MS (ES): 300 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,49 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,92-8,03 (m, 3 H), 8,05 (dd, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 9,32 (s, 1H)	Intermediário 1 e 3- bromobenzoato de metila
7	4-(6-{[(etilamino)- carbonil]amino}piridin- 3-il)benzoato de metila 	MS (ES): 300 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,15-3,21 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,50 (d, 1 H), 7,83 (d, 2 H), 7,96 (t, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 8,09 (dd, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 9,34 (s, 1H)	Intermediário 1 e 4- bromobenzoato de metila

Ex	Composto	Dados	SM
8	2-(6-{{[(etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)-4-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila	MS (ESP): 392 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,08 (t, 3 H), 1,27 (d, 6 H), 2,76 (d, 3 H), 3,14-3,22 (m, 2 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 8,54-8,56 (m, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 9,58 (s, 1H)	Intermediário 1 e Intermediário 10
9	4-[(ciclopropil-amino)carbonil]-2-(6-{{[(etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila	MS (ESP): 404 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,50-0,52 (m, 2 H), 0,69-0,71 (m, 2 H), 1,08 (t, 3 H), 1,27 (t, 3 H), 2,78-2,82 (m, 1 H), 3,18-3,22 (m, 2 H), 4,27 (q, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,58 (s, 1H)	Intermediário 1 e Intermediário 4
10	4-[(butilamino)-carbonil]-2-(6-{{[(etilamino) carbonil] amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila	MS (ESP): 420 (M+H ⁺) para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,90 (t, 3 H), 1,09 (t, 3 H), 1,26 (t, 3 H), 1,29-1,39 (m, 2 H), 1,48-1,53 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 4 H), 4,27 (q, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 8,59 (t, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,58 (s, 1H)	Intermediário 1 e Intermediário 5
11	4-acetil-2-(6-{{[(etilamino)carbonil]a amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila	MS (ESP): 349 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	Intermediário 1 e Intermediário 15
12	6-(6-{{[(etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)imidazo[1,2-a] piridina-2-carboxilato de metila	MS (ESP): 340 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,33 (s, 1H)	Intermediário 1 e 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de metila
13	3-(2-{{[(etilamino)-carbonil]amino}pirimidin-5-il)-benzoato de metila	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,22-3,30 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,65 (t, 1 H), 7,97-8,02 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,94 (s, 2 H), 8,98 (t, 1 H), 9,92 (s, 1H)	Intermediário 2 e 3-bromobenzoato de metila

Ex	Composto	Dados	SM
14	2-(2-{[(etilamino)-carbonil]amino}pirimidi- n-5-il)-1,3-tiazol-5- carboxilato de metila 	MS (ESP): 308 (M+H ⁺) para C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,24-3,29 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,89 (t, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 10,27 (s, 1H)	Intermediário 2 e 2-bromo- 1,3-tiazol-5- carboxilato de metila
15	3-(6-{[(etilamino)- carbonil]amino}piridin- 2-il)benzoato de etila 	MS (ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,13 (t, 3 H), 1,34 (t, 3 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 4,35 (q, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,16 (brs, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,35 (s, 1H)	Intermediário 3 e ácido [3- (etoxicarbonil) fenil]borônico
16	4-(6-{[(etilamino)- carbonil]amino}piridin- 2-il)benzoato de etila 	MS (ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3 H), 1,34 (t, 3 H), 3,18-3,24 (m, 2 H), 4,33 (q, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,05-8,12 (m, 5 H), 9,34 (s, 1H)	Intermediário 3 e ácido [4- (etoxicarbonil) fenil]borônico

Exemplo 17

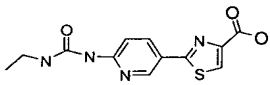
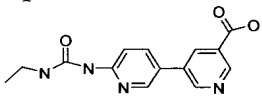
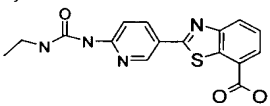
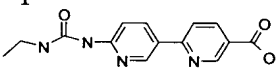
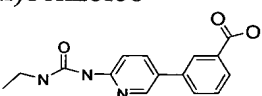
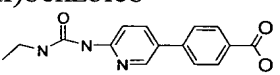
Ácido 2-(6-{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico



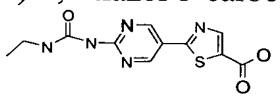
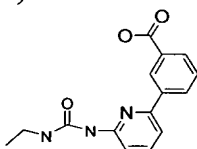
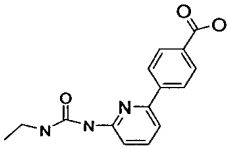
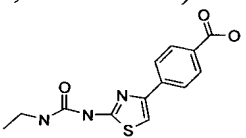
Metil-2-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato (Exemplo 1, 0,185 g, 0,60 mmol) foi absorvido em MeOH (6 ml) e 2N LiOH (1 ml) foi adicionado a este. A mistura resultante foi agitada a 45° C por duas horas. O solvente foi removido e o aquoso foi diluído com água e acidificado com 1N de HCl. O produto precipitado foi coletado por filtração e lavado com água e secado (0,17 g). MS (ESP): 293 (M+H⁺) para C₁₂H₁₂N₄O₃S; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 13,54 (brs, 1 H).

Exemplos 18 a 33

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 17.

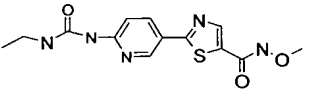
Ex	Composto	Dados	SM
18	Ácido 2-(6-{[(Etilamino)-carbonil]amino} piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico 	MS (ESP): 293 ($M+H^+$) para $C_{12}H_{12}N_4O_3S$; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,14-3,23 (m, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 13,13 (brs, 1H)	Exemplo 2
19	Ácido 6'-{[(Etilamino)-carbonil]amino}-3,3'-bipiridina-5-carboxílico 	MS (ES): 287 ($M+H^+$) para $C_{14}H_{14}N_4O_3$; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,15- 3,23 (m, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,95 (t, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,45 (t, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 13,51 (brs, 1H)	Exemplo 3
20	Ácido 2-(6-{[(Etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico 	MS (ES): 343 ($M+H^+$) para $C_{16}H_{14}N_4O_3S$; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,18-3,23 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,87-7,91 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 9,52 (s, 1H)	Exemplo 4
21	Ácido 6'-{[(Etilamino)-carbonil]amino}-2,3'-bipiridina-5-carboxílico 	MS (ES): 287 ($M+H^+$) para $C_{14}H_{14}N_4O_3$; RMN: 1,10 (t, 3 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,99 (brs, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 9,41 (s, 1H)	Exemplo 5
22	Ácido 3-(6-{[(Etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)benzóico 	MS (ES): 286 ($M+H^+$) para $C_{15}H_{15}N_3O_3$; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16- 3,22 (m, 2 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,84-7,91 (m, 2 H), 8,02-8,05 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,33 (s, 1H)	Exemplo 6
23	Ácido 4-(6-{[(Etilamino)-carbonil]amino}piridin-3-il)benzóico 	MS (ES): 286 ($M+H^+$) para $C_{15}H_{15}N_3O_3$; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,15-3,21 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,50 (d, 1 H), 7,80 (d, 2 H), 7,98 (t, 1 H), 7,99 (d 2 H), 8,07 (dd, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 12,98 (brs, 1H)	Exemplo 7

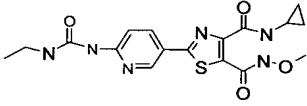
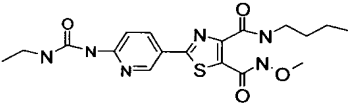
Ex	Composto	Dados	SM
24	Ácido 2-(6-{{(Etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)-4-{{(metilamino)carbonil}-1,3-tiazol-5-carboxílico	MS (ESP): 350 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,08 (t, 3 H), 2,92 (d, 3 H), 3,13-3,21 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,70 (t, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 8,98 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 9,78 (s, 1H)	Exemplo 8
25	Ácido 4-{{(Ciclopropilamino)carbonil}-2-(6-{{(etilamino)carbonil}-amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	MS (ESP): 376 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,60-0,79 (m, 4 H), 1,09 (t, 3 H), 2,90-2,92 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,56 (s, 1H)	Exemplo 9
26	Ácido 4-{{(Butilamino)-carbonil}-2-(6-{{(etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	MS (ESP): 392 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,91 (t, 3 H), 1,09 (t, 3 H), 1,30-1,38 (m, 2 H), 1,55-1,62 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,73 (brs, 1 H), 8,38 (dd, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 9,82 (brs, 1H)	Exemplo 10
27	Ácido 4-Acetil-2-(6-{{(etilamino)carbonil}amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	MS (ESP): 335 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,15-3,23 (m, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (brs, 1 H), 8,25 (dd, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 9,58 (s, 1H)	Exemplo 11
28	Ácido 6-(6-{{(Etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico	MS (ESP): 326 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,90 (brs, 1 H), 8,123 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,33 (s, 1H)	Exemplo 12
29	Ácido 3-(2-{{(Etilamino)-carbonil}amino}pirimidin-5-il)benzóico	MS (ES): 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 7,62 (t, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,94 (s, 2 H), 8,99 (t, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 13,14 9s, 1H)	Exemplo 13

Ex	Composto	Dados	SM
30	Ácido 2-(2-{(Etilamino)-carbonil}amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ESP): 294 (M+H ⁺) para C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,24-3,29 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,13 (s, 2 H), 10,24 (s, 1 H), 13,70 (s, 1H)	Exemplo 14
31	Ácido 3-(6-{(Etilamino)-carbonil}amino}piridin-2-il)benzóico 	MS (ESP): 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,11 (brs, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 13,01 (brs, 1H)	Exemplo 15
32	Ácido 4-(6-{(Etilamino)-carbonil}amino}piridin-2-il)benzóico 	MS (ESP): 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3 H), 3,18-3,24 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,03-8,09 (m, 5 H), 9,33 (s, 1 H), 13,08 (brs, 1H)	Exemplo 16
33	Ácido 4-(2-{(Etilamino)carbonil}amino}-1,3-tiazol-4-il)benzóico 	MS (ESP): 292 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S; RMN: 1,06 (t, 3 H), 3,12-3,18 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,96 (s, 4 H), 10,65 (s, 1 H), 12,90 (s, 1H)	Exemplo 41

Exemplos 34 a 36

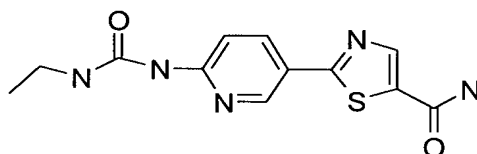
Os seguintes exemplos foram feitos pelo procedimento do Intermediário 18.

Ex	Composto	Dados	SM
34	2-(6-{(Etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)-N-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxamida 	MS (ESP): 322 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 7,58 (d, 1 H), 7,82 (brs, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 8,30 (brs, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 12,01 (s, 1H)	Exemplo 17 e Cloridreto de N-metóxi amina

Ex	Composto	Dados	SM
35	N ⁴ -Ciclopropil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino }piridin-3-il)-N ⁵ -metóxi-1,3- tiazol-4,5-dicarboxamida 	MS (ESP): 405 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; RMN: 0,74-0,79 (m, 4 H), 1,08 (t, 3 H), 2,91- 2,93 (m, 1 H), 3,14-3,24 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 7,60 (d, 1 H), 7,76 (brs, 1 H), 8,37 (dd, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 13,83 (s, 1H)	Exemplo 25 e Cloridreto de N- metóxi amina
36	N ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amin o}piridin-3-il)-N ⁵ -metóxi- 1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida 	MS (ESP): 421 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₄ S; RMN: 0,91 (t, 3 H), 1,09 (t, 3 H), 1,30-1,37 (m, 2 H), 1,52-1,59 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 3,28- 3,41 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,34 (t, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 13,97 (s, 1H)	Exemplo 26 e Cloridreto de N- metóxi amina

Exemplo 37

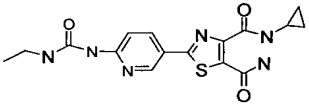
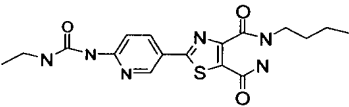
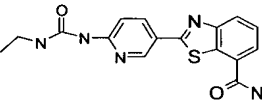
2-(6-{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-(6-{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N-(1-metil-1-feniletil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermediário 18, 53 mg, 0,129 mmol) foi dissolvido em TFA (1 ml) e a solução foi agitada durante a noite. O TFA foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e EtOAc. As camadas separadas e a camada orgânica foram lavadas com água e salmoura. Durante o processo de trabalho o produto precipitado foi coletado por filtração. Lavado com água e EtOAc e secado (0,020 g). MS (ESP): 292 (M+H⁺) para C₁₂H₁₃N₅O₂S; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,65 (brs, 1 H), 7,83 (brs, 1 H), 8,15-8,23 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

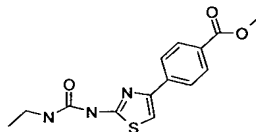
Exemplos 38 a 40

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 37.

Ex	Composto	Dados	SM
38	N ⁴ -Ciclopropil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida 	MS (ESP): 375 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₃ S; RMN: 0,73-0,79 (m, 4 H), 1,09 (t, 3 H), 2,89-2,93 (m, 1 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 8,98 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 10,53 (s, 1H)	Intermediário 19
39	N ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida 	MS (ESP): 391 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; RMN: 0,91 (t, 3 H), 1,09 (t, 3 H), 1,30-1,37 (m, 2 H), 1,52- 1,58 (m, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 3,28-3,41 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,05 (brs, 1 H), 8,35 (dd, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,22 (brs, 1 H), 9,56 (brs, 1 H), 10,63 (s, 1H)	Intermediário 20
40	2-(6-{[(Etilamino)- carbonil]amino}piridin-3-il)- 1,3-benzotiazol-7-carboxamida 	MS (ES): 342 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S; RMN: 1,10 (t, 3 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,82 (brs, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,38 (dd, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,56 (s, 1H)	Intermediário 21

Exemplo 41

- 5 4-(2-{[(etilamino)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metila

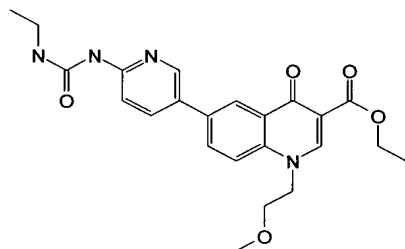


A uma solução de 4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metila (Intermediário 11; 150 mg, 0,64 mmol) em NMP (3 ml), isocianato de etila (90 µl, 1,14 mmol) foi adicionado. A solução foi aquecida a 110° C por uma hora em um microondas. O bruto foi dividido entre água e EtOAc. A

camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 , água e salmoura. Esta foi secada em sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (2 % de MeOH em DCM) para dar o produto desejado (79 mg). MS (ESP): 306 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; RMN: 1,06 (t, 3 H), 3,12-3,16 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,98 (s, 4 H), 10,65 (s, 1 H).

Exemplo 42

6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila

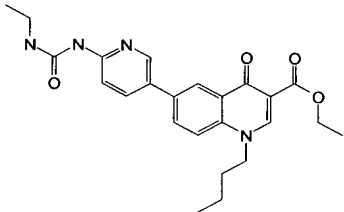
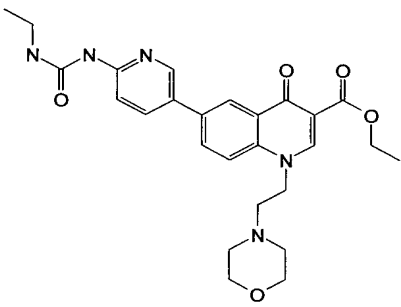
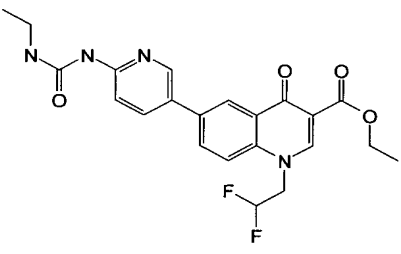


Uma mistura de N-etil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)uréia (Intermediário 1, 80 mg, 0,27 mmol), 6-iodo-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila (WO2006010733, 100 mg, 0,25 mmol), carbonato de cério (90 mg, 0,27 mmol) e Tetraquisfenilfosfina paládio (28,9 mg, 0,02 mmol) em dioxano (4 ml) e água (1 ml) foi desgaseificado com nitrogênio por 30 minutos. A mistura de reação foi então aquecida em um microondas por 1 hora a 110° C. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada, depois colocada em alto vácuo para remover o solvente residual (59 mg). MS (ESP): 439 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$; RMN: 9,34 (s, 1 H), 8,61 (m, 2 H), 8,45 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,09 (m, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 8 Hz, 3 H).

Exemplos 43 a 45

Os seguintes exemplos foram sintetizados de acordo com o

procedimento descrito pelo Exemplo 42 usando-se os materiais de partida como estabelecido abaixo.

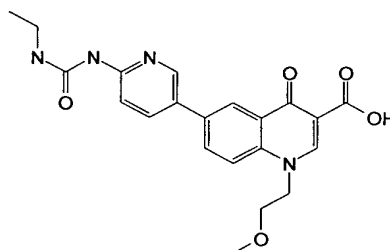
Ex	Composto	Dados	SM
43	1-butil-6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila 	MS (ES): 437 (M+H ⁺) para C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ ; RMN: 0,92 (t, J = 5 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,30-1,45 (m, 5 H), 1,76 (m, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 4,42 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,11 (m, 2 H), 8,44 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 22
44	6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila 	MS (ES): 494 (M+H ⁺) para C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₅ ; RMN: 1,11 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2,47 (m, 4 H), 2,66 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 4,23 (m, 2 H), 4,50 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 8,45 (m, 1 H), 8,60 (m, 2 H), 9,34 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 24
45	1-(2,2-difluoroetil)-6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila 	MS (ES): 445 (M+H ⁺) para C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 1,11 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 8 Hz, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 5,03 (m, 2 H), 6,54 (t, J = 20 Hz, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,14 (m, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 25

Exemplo 46

Ácido

6-(6-(3-Etilureído)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-

diidroquinolina-3-carboxílico

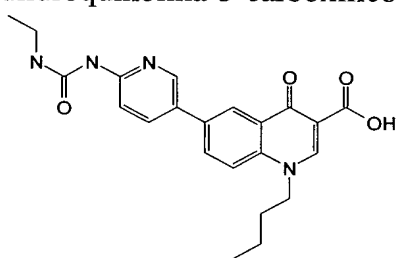


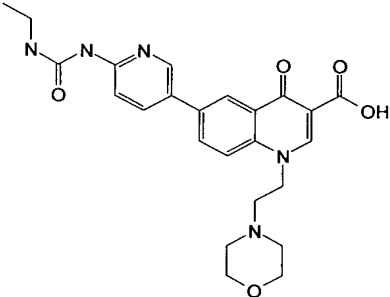
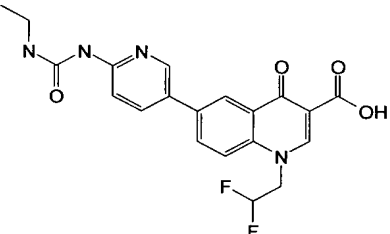
Uma suspensão de 6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila (Exemplo 42, 59 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de sódio (0,202 ml, 0,40 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) foi aquecida a 60° C. Após 2 horas, a reação ainda não tinha se completado. Etanol (2 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida por um adicional de 1 h, depois esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em água e acidificado ao pH 4 com 10 % de HCl. O sólido que formou-se foi coletado por filtração e colocado sob alto vácuo para remover a água residual. MS (ESP): 411 (M+H⁺) para C₂₁H₂₂N₄O₅; RMN: 1,11 (t, J= 6 Hz, 3 H), 3,20 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,74 (m, 2 H), 4,83 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 8,01 (br s, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 8,69 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 15,20 (s, 1 H).

Exemplos 47 a 49

Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 46 usando-se o material de partida indicado.

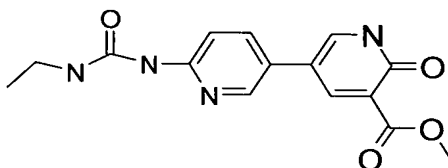
Ex	Composto	Dados	SM
47	Ácido 1-Butil-6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico	MS (ES): 409 (M+H ⁺) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ ; RMN: 0,83 (m, 3 H), 1,11 (m, 3 H), 1,27 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 8,05 (m, 3 H), 8,57 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 13,43 (s, 1 H).	Exemplo 43



48	Ácido 6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico 	MS (ES): 466 ($M+H^+$) para $C_{24}H_{27}N_5O_5$; RMN: 1,11 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 3,21 (m, 4 H), 3,67 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 4,02 (m, 2 H), 5,05 (m, 2 H), 7,56 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 8,32 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H).	Exemplo 44
49	Ácido 1-(2,2-difluoroetil)-6-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico 	MS (ES): 417 ($M+H^+$) para $C_{20}H_{18}F_2N_4O_4$; RMN: 1,11 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 6,16 (m, $J = 20$ Hz, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 8,10 (m, 2 H), 8,17 (m, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 9,34 (s, 1 H).	Exemplo 45

Exemplo 50

5-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila

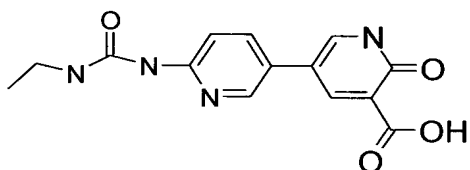


Uma solução de N-etil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)uréia (Intermediário 1, 200 mg, 0,69 mmol), 5-iodo-2-oxo-1,2-diidro-3-piridinacarboxilato de metila (174 mg, 0,62 mmol), Tetraquispaládio (72,2 mg, 0,06 mmol) e carbonato de cério (224 mg, 0,69 mmol) em dioxano (4 ml) e água (1.000 ml) foi aquecida a 100° C em microondas por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e lavada com metanol. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo. O sólido foi triturado com acetona, depois coletado por filtração e adicionado à acetona quente/água. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e o sólido que formou-se foi coletado

por filtração e colocado sob alto vácuo para remover solvente residual (58 mg). MS (ESP): 317 ($M+H^+$) para $C_{15}H_{16}N_4O_4$.

Exemplo 51

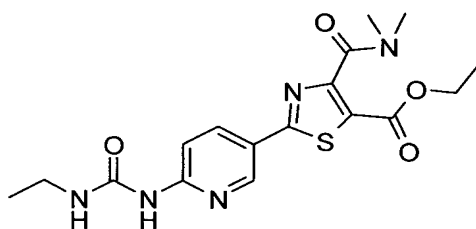
Ácido 5-(6-(3-Etilureído)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxílico



5 A uma solução de 5-(6-(3-etilureído)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-diidropiridina-3-carboxilato de metila (Exemplo 50, 58 mg, 0,18 mmol) em metanol (1 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,275 ml, 0,55 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente, depois concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e acidificada ao pH 4 com 10 % de HCl. A suspensão resultante foi esfriada a 0° C e o sólido que formou-se foi coletado, depois colocado em um liofilizador para remover o solvente residual. MS (ES): 303 ($M+H^+$) para $C_{14}H_{14}N_4O_4$.

Exemplo 52

15 4-Dimetilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etila

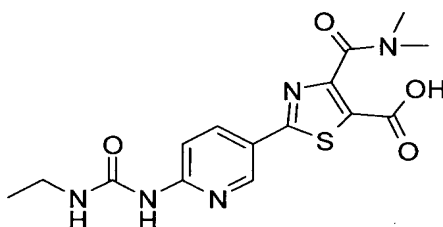


20 Em um frasco de microondas de 10 ml, éster etílico do ácido 2-cloro-4-dimetilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Intermediário 26, 0,1 g, 0,37 mmol), N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-uréia (Intermediário 1, 0,11 g, 0,37 mmol), carbonato de cério (0,12 g, 0,37 mmol), Tetraquis (trifenil fosfina) paládio (0) (0,044 g, 0,037 mmol) em 4 ml de 4:1 dioxano: H_2O foi desgaseificado por 30 minutos, depois aquecido a

100° C por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml), depois lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada e concentrada para produzir resíduo bruto, que foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para produzir 0,049 g (36,5 %) do composto do título como um sólido amarelo claro. MS (APCI): 357(M+H⁺) para C₁₇H₂₁N₅O₄S; RMN: δ 1,25 (t, 3 H), δ 1,38 (t, 3 H), δ 2,91 (s, 3 H), δ 3,18 (s, 3 H), δ 3,42 (q, 2 H), δ 4,36 (q, 2 H), δ 6,92 (d, 1 H), δ 8,14 (d, 1 H), δ 8,78 (d, 1 H).

Exemplo 53

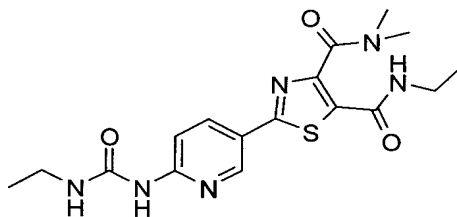
10 Ácido 4-[(Dimetilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico



A uma solução agitada de 4-dimetilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 52, 0,7 g, 1,78 mmol) em metanol (15 ml) foi adicionado 2 N de hidróxido de lítio (8 ml). A mistura foi aquecida a 50° C durante a noite. Após a finalização da reação, a mistura de reação foi concentrada até a secura. Água foi adicionada e o pH foi ajustado com 2 N de ácido clorídrico ao pH 2. O sólido precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para produzir 0,2 g (35,48 %) do composto do título como um sólido marrom claro. MS (APCI): 364 (M+H⁺) para C₁₆H₁₈N₄O₄S; RMN: δ 1,1 (t, 3 H), δ 2,8 (s, 3 H), δ 3,07 (s, 3 H), δ 7,62 (d, 1 H), δ 7,75 (br s, 1 H), δ 8,25 (d, 1 H), δ 8,82 (s, 1 H), δ 9,55 (br s, 1 H).

Exemplo 54

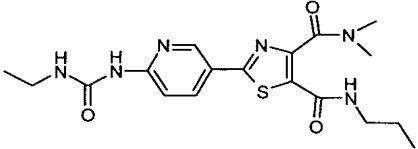
N⁵-Etil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino}piridin-3-il)-N⁴,N⁴-dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida



A uma solução agitada de ácido 4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Exemplo 53, 0,12 g, 3,3 mmol) em dimetilformamida seca (2 ml), HOBT (0,101 g, 6,6 mmol), N-metilmorfolina (0,108 ml, 9,9 mmol), cloridreto de EDC (0,126 g, 6,6 mmol), etilamina (2 M em tetraidrofurano, 0,13 ml, 3,3 mmol) foram adicionados a 0° C e agitados durante a noite em temperatura ambiente. Após a finalização da reação, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e foi lavada com água (1 x 20 ml), 2 N de ácido clorídrico (1 x 20 ml), e solução de bicarbonato de sódio (1 x 20 ml). A camada orgânica foi secada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com acetonitrila (1 ml). O sólido obtido foi filtrado e secado para produzir 0,018 g (20 %) do composto do título como sólido branco. MS (APCI): 391(M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₃S; RMN: δ 1,06 (t, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,17 (q, 4 H), 7,60 (d, 1 H), 7,76 (br s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,72 (br t, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,52 (br s, 1 H).

Exemplos 55 a 58

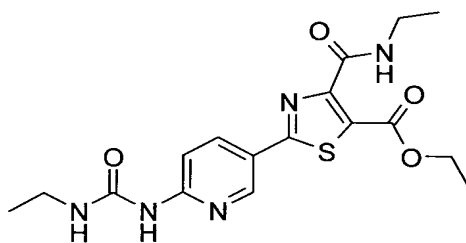
Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito pelo Exemplo 54 usando-se os materiais de partida indicados.

Ex	Composto	Dados	SM
55	Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 4-dimetilamida 5-propilamida 	MS (ES): 405 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; RMN: 0,89 (t, 3 H), 1,1 (t, 3 H), 1,49 (qq, 2 H), 2,9 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,2 (q, 4 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (bs, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,74 (br s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 9,52 (br s, 1 H).	Exemplo 53 e propilamina

56	Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 4-dimetilamida 5-isopropilamida	MS (ES): 405 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,10 (t, 3 H), 1,14 (d, 6 H), 2,95 n(s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,2 (q, 2 H), 3,97 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,75 (br s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,78(d, 1 H), 9,52 (br s, 1 H).	Exemplo 53 e isopropil-amina
57	Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico bis-dimetilamida	MS (ES): 391 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,27 (t, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 3,119 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 3,43 (q, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,46 (br t, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,15 (br s, 1H)	Exemplo 53 e dimetilamina
58	Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 5-ciclopentilamida 4-dimetilamida	MS (ES): 431 (M+H ⁺) para C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,24 (t, 3 H), 1,59 (m, 6 H), 1,98 (q, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,42 (q, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,43 (br t, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,03 (dd, 1 H), 9,12 (br s, 1 H).	Exemplo 53 e ciclopentil-amina

Exemplo 59

4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etila



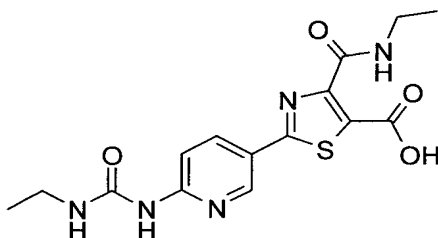
A uma solução agitada de ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermediário 7, 1,0 g, 4,2 mM) em diclorometano seco

(20 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (0,729 ml, 8,4 mM) e 2 gotas de dimetilformamida seca. A mistura de reação foi submetida ao refluxo a 45° C por 1 ½ h, depois esfriada até a temperatura ambiente e evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) e esfriado a 0° C. À mistura de reação acima, 2,6-lutidina (0,44 ml, 3,7 mM) foi adicionado seguido pela adição de etilamina (2M de solução em tetraidrofurano, 3,5 ml, 3,7 mM). A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (2 x 50 ml). A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico (1 x 50 ml), secado em sulfato de sódio anidro e concentrado sob vácuo para produzir 2-cloro-4-etilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (1,05 g (83 %)) como um xarope espesso, que foi levado para a etapa seguinte como tal.

Em um frasco de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-etilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (0,49 g, 1,86 mM), N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-uréia (Intermediário 1, 0,544 g, 1,86 mM), carbonato de cézio (0,607 g, 1,86 mM), Tetraquis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,209 g, 0,18 mM) em 15 ml de 4:1 dioxano: H₂O foi desgaseificado por 30 min e aquecido a 100° C por 30 minutos. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 ml). A camada orgânica foi lavada com água (10 ml), secada em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir resíduo bruto, que foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para produzir 0,210 g (13,5 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 391(M+H⁺) para C₁₇H₂₁N₅O₄S; RMN: 1,29 (t, 9 H), 3,44 (q, 2 H), 3,53 (q, 2 H), 4,42 (q, 2 H), 6,92 (d, 1 H), δ 7,85 (br s, 1 H), δ 8,18 (dd, 1 H), δ 8,53 (br s, 1 H), δ 9,085 (br s, 1 H), δ 9,085 (br s, 1 H).

Exemplo 60

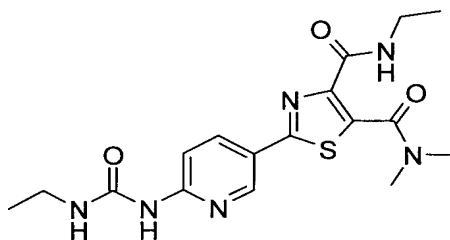
Ácido 4-Etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxílico



A uma solução agitada de 4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 59, 0,210 mg, 0,538 mM) em metanol (4 ml) foi adicionado 2 N de hidróxido de lítio (2 ml). A mistura de reação foi aquecida a 50° C durante a noite, depois esfriada até a temperatura ambiente e concentrada até a secura. Água foi adicionada e o pH foi ajustado com 2N de ácido clorídrico ao pH 2. O sólido precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para produzir 0,13 g (66,6 %) do composto do título como um sólido. RMN: 1,11 (t, 3 H), 1,23 (t, 3 H), 3,19 (q, 4 H), 7,71 (d, 1 H), 7,81 (br s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,83 (br s, 1 H).

Exemplo 61

Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 5-dimetilamida 4-etilamida

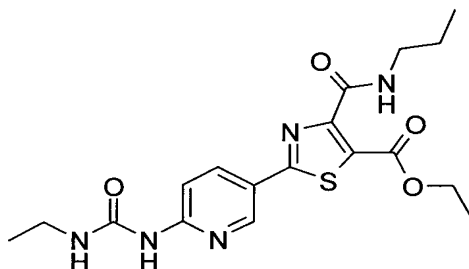


A uma solução agitada de ácido 4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxílico (Exemplo 60, 0,12 g, 0,358 mM) em dimetilformamida seca (2 ml), HOBT (0,109 g, 0,716 mM), N-metilmorfolina (0,118 ml, 1,074 mM), EDC ácido clorídrico (0,137 g, 0,716 mM), N, N-dimetilamina (2 M em tetraidrofurano, 0,358 mM) foram adicionados a 0° C e agitados durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml), lavada com água (1 x 20 ml), 2 N de

ácido clorídrico (1 x 20 ml) e solução de bicarbonato de sódio (1 x 20 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi triturado com acetonitrila (1 ml). O sólido obtido foi coletado por filtração e secado em forno a vácuo para produzir 0,014 g (11,6 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 389(M+H⁺) para C₁₇H₂₂N₆O₃S; RMN: 1,27 (3, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,45 (m, 4 H), 6,87 (d, 1 H), 7,33 (br s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,11 (br s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,08 (br s, 1 H).

Exemplo 62

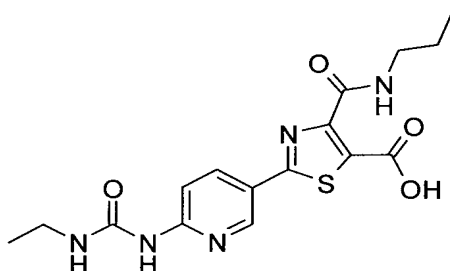
10 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila



Em um frasco de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (Intermediário 27, 1,4 g, 5,4 mM), N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il]-piridin-2-il]-uréia (Intermediário 1, 1,57 g, 5,4 mM), carbonato de cério (1,75 g, 5,4 mM), Tetraquis (trifenilfosfino) paládio (0) (0,62 g, 0,54 mM) em 15 ml de 4:1 dioxano: H₂O foi desgaseificado por 30 min e aquecido a 100° C por 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml), depois lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada e concentrada para produzir um resíduo bruto que foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para produzir 0,33 g (16,12 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 404 (M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₄S; RMN: 1,01 (t, 3 H), 1,26 (t, 3 H), 1,42 (t, 3 H), 1,68 (q, 2 H), 3,45 (q, 4 H), 4,42 (q, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 7,4 (br s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 9,09 (br s, 1 H).

Exemplo 63

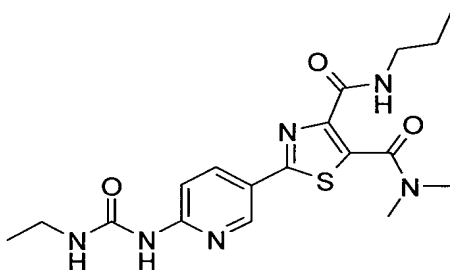
Ácido 2-[6-(3-Étil-ureído)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico



A uma solução agitada de 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 62, 0,33 g, 0,8 mM) em metanol (15 ml) foi adicionado 2 N hidróxido de lítio (4 ml). A mistura foi aquecida a 50° C durante a noite, depois concentrada até a secura. 2N de ácido clorídrico foi adicionado ao concentrado e o sólido precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para produzir 0,259 g (72 %) do composto do título como sólido. RMN: 0,92 (t, 3 H), 1,10 (t, 3 H), 1,63 (m, 2 H), 3,20 (q, 2 H), 3,36 (q, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,68 (br s, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 9,62 (br s, 1 H), 9,78 (br s, 1 H).

Exemplo 64

Ácido 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 5-dimetilamida 4-propilamida

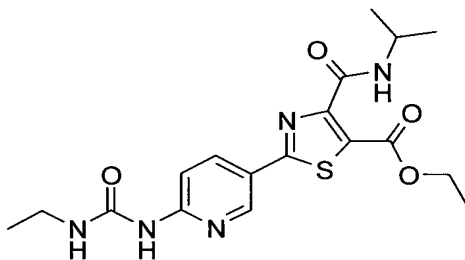


A uma solução agitada de ácido 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Exemplo 63, 0,12 g, 0,31 mM) em dimetilformamida seca (2 ml), HOBt (0,097 g, 0,63 mM), N-metilmorfolina (0,104 ml, 0,95 mM), EDC ácido clorídrico (0,12 g, 0,63 mM) e N,N-dimetilamina (2 M em tetraidrofurano) (0,159 g, 0,31 mM) foram adicionados a 0° C e agitados durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de

reação foi diluída com acetato de etila (20 ml), depois lavada com água (1 x 20 ml), 2 N de ácido clorídrico (1 x 20 ml) e solução de bicarbonato de sódio (1 x 20 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com acetonitrila (1 ml) para obter um sólido que foi coletado por filtração, depois secado para produzir 0,013 g (15 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 405 (M+H⁺) para C₁₈H₂₄N₆O₃S; RMN: 0,88 (t, 3 H), 1,10 (t, 3 H), 1,54 (q, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,22 (m, 4 H), 7,63 (d, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,29 (dd, 1 H), 8,59 (tt, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 9,51 (bs, 1 H).

10 Exemplo 65

2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila

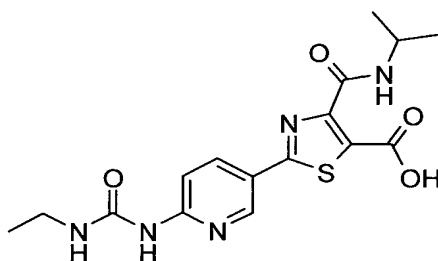


Em um frasco de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (Intermediário 28, 1,1 g, 3,97 mmol), N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-uréia (Intermediário 1, 1,15 g, 3,97 mmol), carbonato de cézio (1,29 g, 3,97 mmol), Tetraquis (trifenilfosfino) paládio (0) (0,458 g, 0,397 mmol) em 15 ml de 4:1 dioxano: H₂O foi desgaseificado por 30 minutos, depois aquecido a 100° C por 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml), depois lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada, depois concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo bruto que foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para produzir 0,195 g (17,72 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 406 (M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₄S; RMN: 1,13 (t, 3 H), δ 1,16 (d, 6 H), 1,28 (t, 3 H), δ 3,2 (q, 2

H), 4,04 (m, 1 H), 4,29 (q, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), δ 8,45 (d, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 9,56 (s, 1 H).

Exemplo 66

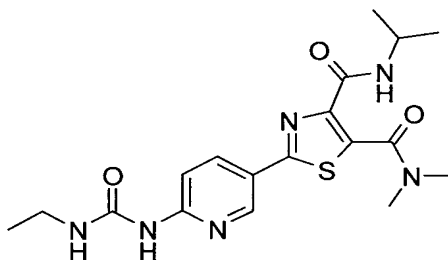
Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico



A uma solução agitada de 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 65, 0,195 g, 0,48 mmol) em metanol (7 ml) foi adicionado 2 N hidróxido de lítio (2 ml). A mistura foi aquecida a 50° C durante a noite, depois concentrada até a secar a água foi adicionada e o pH foi ajustado ao pH 2 com 2N de ácido clorídrico. O sólido precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para produzir 0,15 g (76,2 %) do composto do título como um sólido. RMN: 1,11 (t, 3 H), 1,28 (d, 6 H), 3,22 (q, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,7 (r bs, 1 H), δ 8,42 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), δ 9,03 (s, 1 H).

Exemplo 67

Ácido 2-[6-(3-Etil-ureído)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico 5-dimetilamida 4-etilamida



A uma solução agitada de ácido 2-[6-(3-etil-ureído)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Exemplo 66, 0,15 g, 0,39 mM)

em dimetilformamida seca (2 ml), HOBT (0,121 g, 0,79 mmol), N-metilmorfolina (0,131 ml, 0,79 mmol), cloridreto de EDC (0,152 g, 0,79 mM) e N,N-dimetilamina (2 M em tetraidrofurano) (0,198 ml, 0,39 mmol) foram adicionados a 0° C e agitado durante a noite em temperatura ambiente. Após a

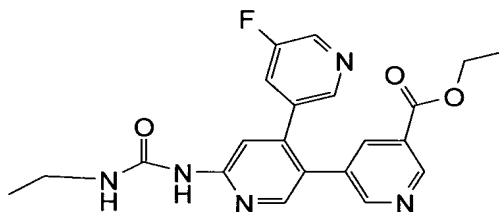
5 finalização da reação, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml), depois lavada com água (1 x 20 ml), 2 N de ácido clorídrico (1 x 20 ml) e solução de bicarbonato de sódio (1 x 20 ml). A camada orgânica foi secada, concentrada e o resíduo foi triturado com acetonitrila (1 ml) para produzir

10 0,073 g (45,3 %) do composto do título como sólido. MS (APCI): 405 (M+H⁺) para C₁₈H₂₄N₆O₃S; RMN: 1,1 (t, 3 H), 1,20 (d, 6 H), 2,84 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,19 (q, 2 H), 4,08 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (br s, 1 H), 8,25 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,519 (br s, 1 H).

Exemplo 68

6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-5"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxilato

15 de etila



N-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-N'-etiluréia

(Intermediário 30, 0,34 g, 1,00 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etila (Oakwood Products, Inc., Cat. # 021607) (0,306 g, 1,10 mmol), tetraquis trifenil fosfino paládio (0,058 g, 0,05 mmol) e

20 carbonato de cézio (0,359 g, 1,10 mmol) foram adicionados a um frasco de microondas e degaseificados com nitrogênio. Uma solução de 1,4-dioxano:água (4:1, 10 ml) foi adicionado to the solução e a mistura de reação foi aquecida a 100° C por 30 minutos. A mistura de reação foi dividida entre

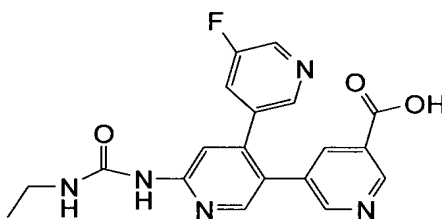
25 água e acetato de etila e uma camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e salmoura, depois secado em sulfato

de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com (0 a 100 % de EtOAc/hexanos) para dar o composto do título como um sólido branco (190 mg). MS (ESP): 410 (MH^+) para $C_{21}H_{20}FN_5O_3$;

5 RMN: 1,24 (t, 3 H) 1,37 (t, 3 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 8,06 (t, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,43 (dd, 2 H) 9,11 (d, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H).

Exemplo 69

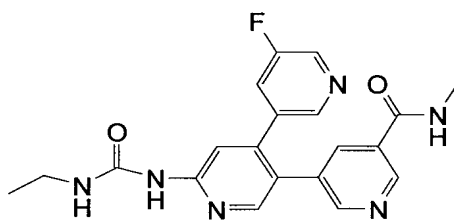
10 Ácido 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxílico



6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxilato de etila (Exemplo 68, 0,19 g, 0,46 mmol) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 25 ml com THF (3 ml) para dar uma suspensão branca. Hidróxido de lítio (1,160 ml, 1,16 mmol) foi
15 adicionado a uma mistura e a solução foi agitada a 45° C por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi diluído com água e ajustado ao pH~4 por 2N de HCl. O precipitado que formou-se foi coletado por filtração, lavado com água e secado para dar o composto do título como um sólido branco (154 mg). MS (ESP): 382 (MH^+) para $C_{19}H_{16}FN_5O_3$; RMN:
20 1,08 (t, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 7,63 (s, 1H) 7,64-7,68 (m, 1H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 8,19 (t, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Exemplo 70

25 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-5''-fluoro-N-metil-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxamida



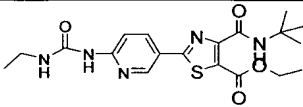
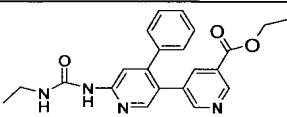
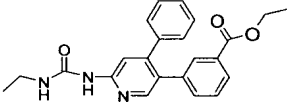
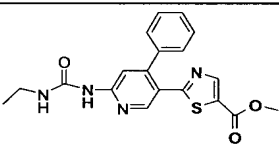
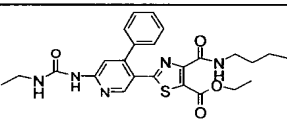
Em um frasco de fundo redondo foi ácido 6'-
 {[(etilamino) carbonil] amino} -5''-fluoro-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxílico
 (Exemplo 69, 0,1 g, 0,26 mmol), HATU (0,130 g, 0,34 mmol) e DIEA (0,137
 ml, 0,79 mmol) em DMF (2 ml) para dar uma solução laranja. Metilamina
 5 (0,262 ml, 0,52 mmol) foi adicionado após 15 minutos. A mistura de reação
 foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas depois dividida entre água e
 acetato de etila e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com
 solução saturada de bicarbonato de sódio, água, salmoura e secada em sulfato
 de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi lavado com
 10 acetonitrila para dar o composto do título como um sólido branco (20 mg).
 MS (ESP): 395 (MH⁺) para C₂₀H₁₉FN₆O₂; RMN: 1,09 (t, 3 H), 2,77 (d, 3 H),
 3,13 - 3,25 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 3 H), 8,01 (t, 1 H), 8,19 (t, 1 H), 8,34 (d,
 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,84 (d, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Exemplos 71 a 89

15 Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo
 ao Exemplo 1 a partir dos materiais de partida listados.

Ex	Composto	Estrutura	Dados	SM
71	2-(6-{[(etilamino) carbonil] amino} piridin-3-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila		MS (ESP): 431 (M+1) para C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₄ RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15 (s, 3 H), 3,16-3,22 (m, 2 H); 3,55 (t, 2 H), 3,75 (s, 3H); 4,14 (t, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,36 (s, 1 H); 7,63 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,87 (d, 1H); 9,60 (s, 1 H).	Intermediário 1 Intermediário 54

72	2-(6- {[(etilamino) carbonil]ami no}piridin-3- il)-4-(1- metil-1H- 1,2,4-triazol- 5-il)-1,3- tiazol-5- carboxilato de metila		MS (ES) MH ⁺ : 388 para C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,22 (m, 2 H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 7,64 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,10 (s, 1 H); 8,31 (dd, 1H); 8,89 (d, 1H); 9,60 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 58
73	2-(6- {[(etilamino) carbonil]ami no}piridin-3- il)-4-{{(2- metoxietil)a mino}carboni l}-1,3-tiazol- 5-carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 422 para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₅ S;	Intermediário 1 e etil 2- cloro-4-{{(2- metoxietil)a mino}carboni l}-1,3-tiazol- 5-carboxilato (WO2006087 543)
74	2-(6- {[(etilamino) carbonil]ami no}piridin-3- il)-4-({[(1S)- 2-metóxi-1- metiletil]ami no}carbonil)- 1,3-tiazol-5- carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 436 para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,23 (d, 3H) 3,15-3,22 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 3 H); 3,50-3,56 (m, 1 H); 4,28-4,36 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,39 (dd, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,38 (d, 1H); 9,62 (s, 1 H).	Intermediário 1 e etil 2- cloro-4- ({{(1S)-2- metóxi-1- metiletil]ami no}carbonil)- 1,3-tiazol-5- carboxilato (WO2006087 543)
75	2-(6- {[(etilamino) carbonil]ami no}piridin-3- il)-4-(1- metil-1H- imidazol-2- il)-1,3-tiazol- 5-carboxilato de metila		MS (ES) MH ⁺ : 387 para C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₃ S; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆)δ: 1,09 (t, 3H); 3,15- 3,24 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,76 (s, 3 H); 7,02 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,86 (d, 1H); 9,59 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 61

76	4-[(terc-butilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 420 para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 1,36 (s, 9H); 3,14-3,22 (m, 2H); 4,29 (q, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,27 (dd, 1H); 8,82 (d, 1H) 9,58 (s, 1 H).	Intermediário 1 e Intermediário 63
77	6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-fenil-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etila		MS (ESP): 391 (M+1) para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 7,12-7,15 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 3H); 7,54 (s, 1H); 7,85 (brs, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,91 (d, 1H); 9,41 (s, 1H)	Intermediário 35 e etil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato
78	3-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}-4-fenilpiridin-3-il)benzoato de etila		MS (ESP): 390 (M+1) para C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	Intermediário 35 e ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borônico
79	2-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila		MS (ESP): 383 (M+1) para C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	Intermediário 52 e 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila
80	4-[(butilamino)carbonil]-2-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila		MS (ESP): 496 (M+1) para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,09 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 1,30-1,34 (m, 2 H); 1,44-1,52 (m, 2H); 3,18-3,22 (m, 4 H); 4,17 (q, 2H); 7,30-7,38 (m, 2H); 7,53-7,56 (m, 4H); 7,72 (s, 1 H); 8,51 (br s, 1H); 8,93 (s, 1H); 9,63 (s, 1 H).	Intermediário 52 e Intermediário 5

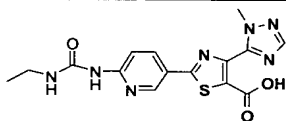
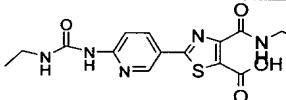
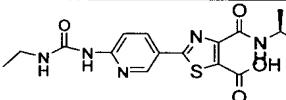
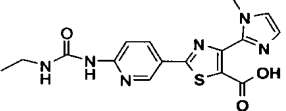
81	6'- {[(etilamino)carbonil]amino}-4'-(4- etil-1,3- tiazol-2-il)- 3,3'- bipiridina-5- carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 425 para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,05 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 2,62 (q, 2H); 3,18-3,24 (m, 2H); 4,34 (q, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,70 (brs, 1H); 8,13 (d, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)	Intermediário 44 e etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)nicotinato
82	3-[6- {[(etilamino)carbonil]amino}-4- (4-etil-1,3- tiazol-2- il)piridin-3- il]benzoato de etila		MS (ESP): 424 (M+1) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	Intermediário 44 e ácido [3- (etóxi- carbonil)fenil]borônico
83	6'- {[(etilamino)carbonil]amino}-4'-[4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,11 (t, 3H); 1,31(t, 3H); 3,18-3,24 (m, 2H); 4,34 (q, 2H); 7,57 (brs, 1H); 8,16-8,18 (m, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)	Intermediário 38 e etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)nicotinato
84	2-{6- {[(etilamino)carbonil]amino}-4- [4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2- il]piridin-3-il}- 1,3-tiazol-5- carboxilato de metila		MS (ES) MH ⁺ : 458 para C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂	Intermediário 51 e 2- bromo-1,3- tiazol-5- carboxilato de metila
85	6'- {[(etilamino)carbonil]amino}-3,3':4',3"- terpiridina-5- carboxilato de etila		MS (ESP): 392 (M+1) para C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ ¹ H-RMN (DMSO- d ₆) δ: 1,09 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H); 4,28 (q, 2H); 7,35-7,39 (m, 1 H); 7,60 (s, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,52 (d, 2H); 8,94 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)	Intermediário 34 e etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2-il)nicotinato

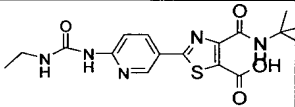
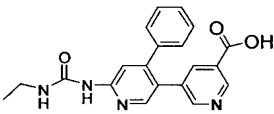
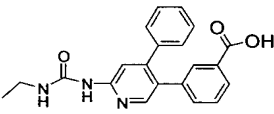
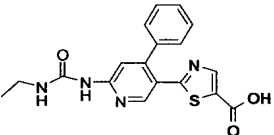
86	6'- {[(etilamino) carbonil]ami no}-6''- fluoro- 3,3':4',3''- terpiridina-5- carboxilato de etila		MS (ESP): 410 (M+1) para $C_{21}H_{20}FN_5O_3$ ^1H -RMN (DMSO- d ₆) δ : 1,11 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,15- 3,24 (m, 2H); 4,31 (q, 2 H); 7,19 (dd, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,77-7,83 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,46 (s, 1H)	Intermediário 31 e 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan -2- il)nicotinato de etila
87	6'- {[(isopropilamin o)carbonil]amin o}-4'-[4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2-il]- 3,3'-bipiridina- 5-carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 480 para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_3S$	Intermediário 36 e etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan -2- il)nicotinato
88	6'-{[(sec- butilamino)carb onil]amino}-4'- [4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2-il]- 3,3'-bipiridina- 5-carboxilato de etila		MS (ES) MH ⁺ : 494 para $C_{22}H_{22}F_3N_5O_3S$	Intermediário 47 e etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan -2- il)nicotinato

Exemplos 89 a 106

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 17 a partir dos materiais de partida indicados.

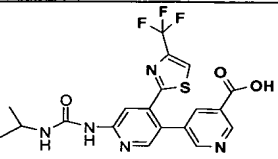
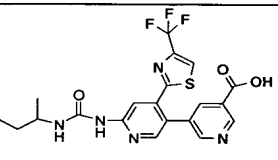
Ex	Composto	Estrutura	Dados	SM
89	Ácido 2-(6- {[(etilamino)carbon il]amino}piridin-3- il)-4-[1-(2- metoxietil)-1H- imidazol-2-il]-1,3- tiazol-5-carboxílico		MS (ESP): 417 (M+1) para $C_{18}H_{20}N_6O_4S$; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15-3,23 (m, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,80 (t, 2H); 4,93 (t, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,63 (t, 2H); 7,83 (brs, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,58 (s, 1H);	Exemplo 71 e 2N LiOH

90	Ácido 2-(6- {[(Etilamino)car bonil]amino}piri din-3-il)-4-(1- metil-1H-1,2,4- triazol-5-il)-1,3- tiazol-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 372 para C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15- 3,24 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 7,56 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,89 (d, 1H); 9,59 (s, 1H)	Exemplo 72 e 2N LiOH
91	Ácido 2-(6- {[(Etilamino)car bonil]amino}piri din-3-il)-4-{[(2- metoxietil)amin o]carbonil}-1,3- tiazol-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 394 para C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₅ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 3,14-3,23 (m, 2H); 3,27 (s, 3 H); 3,53-3,56 (m, 4H); 7,63 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 8,37 (dd, 1H); 9,00 (d, 1H); 9,60 (s, 1H); 9,78 (brs, 1H)	Exemplo 73 e 2N LiOH
92	Ácido 2-(6- {[(etilamino)car bonil]amino}piri din-3-il)-4- ({(1S)-2- metóxi-1- metiletil]amino} carbonil)-1,3- tiazol-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 408 para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₅ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,22 (d, 3 H); 3,14-3,22 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 3 H); 3,50-3,56 (m, 1 H); 4,29-4,36 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,39 (dd, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,38 (d, 1H); 9,62 (s, 1 H).	Exemplo 74 e 2N LiOH
93	Ácido 2-(6- {[(Etilamino)car bonil]amino}piri din-3-il)-4-(1- metil-1H- imidazol-2-il)- 1,3-tiazol-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 373 para C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14- 3,24 (m, 2H); 4,22 (s, 3H); 7,51 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,90 (d, 1H); 9,58 (s, 1 H).	Exemplo 75 e 2N LiOH

94	Ácido 4-[(terc-Butilamino)carbonyl]-2-(6-[[etilamino]carbonyl]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 392 para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 3,14-3,22 (m, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 8,38 (dd, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,99 (d, 1H) 9,60 (s, 1 H).	Exemplo 76 e 2N LiOH
95	Ácido 6'-[[etilamino]carbonyl]amino}-4'-fenil-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ESP): 363 (M+1) para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14- 3,22 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 3H); 7,53 (s, 1H); 7,90 (br s, 1H); 7,92(s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,87 (s, 1H); 9,40 (s, 1H)	Exemplo 77 e 2 N LiOH
96	Ácido 3-(6-[[etilamino]carbonyl]amino}-4-fenil-piridin-3-il)benzóico		MS (ESP): 362 (M+1) para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14-3,22 (m, 2H); 7,09-7,13 (m, 2H); 7,28-7,38 (m, 5H); 7,49 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,78 (sd, 1H); 7,95 (br s, 1H); 8,2 (s, 1H); 9,35 (s, 1 H).	Exemplo 78 e 2N LiOH
97	Ácido 2-(6-[[etilamino]carbonyl]amino}-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ESP): 367 (M+1) para C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 3,14-3,20 (m, 2 H); 7,28-7,31(m, 2 H); 7,45-7,52 (m, 4H); 7,69 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,55 (s, 1H)	Exemplo 79 e 2N LiOH

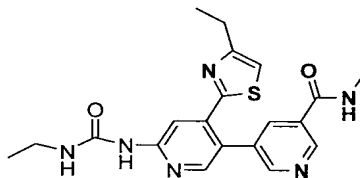
98	Ácido 4- [(Butilamino)car bonil]-2-(6- {[(etilamino)car bonil]amino}-4- fenilpiridin-3- il)-1,3-tiazol-5- carboxílico		MS (ESP): 496 (M+1) para $C_{25}H_{29}N_5O_4S$; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,31-1,35 (m, 2 H); 1,54- 1,58 (m, 2H); 3,16-3,23 (m, 4 H); 7,32-7,37 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,55-7,62 (m, 3H); 7,72 (s, 1 H); 9,30 (brs, 1H); 9,64 (s, 1H); 9,76 (s, 1 H).	Exemplo 80 e 2N LiOH
99	Ácido 6'- {[(Etilamino)car bonil]amino}-4'- (4-etil-1,3- tiazol-2-il)-3,3'- bipiridina-5- carboxílico		MS (ES) MH^+ : 397 para $C_{19}H_{19}N_5O_3S$; RMN: 1,05 (t, 3H); 1,11 (t , 3H); 2,62 (q, 2H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,67 (br s, 1H); 8,11 (d, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,45 (s, 1H); 13,46 (s, 1 H).	Exemplo 81 e 2N LiOH
100	Ácido 3-[6- {[(Etilamino)car bonil]amino}-4- (4-etil-1,3- tiazol-2- il)piridin-3- il]benzóico		MS (ESP): 397 (M+1) para $C_{20}H_{20}N_4O_3S$; RMN: 1,11 (t , 3H); 1,31 (t, 3H); 2,54 (q, 2H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,46-7,52 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 7,94 (d, 1H); 8,13 (s, 2H); 8,20 (s, 1H); 9,39 (s, 1H)	Exemplo 82 e 2N LiOH

101	Ácido 6'- {[(Etilamino)car bonil]amino}-4'- [4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2-il]- 3,3'-bipiridina-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,11 (t, 3H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 7,57 (brs, 1H); 8,15- 8,18 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 13,53 (s, 1H)	Exemplo 83 e 2N LiOH
102	Ácido 2-{6- {[(Etilamino)car bonil]amino}-4- [4- (trifluorometil)- 1,3-tiazol-2- il]piridin-3-il}- 1,3-tiazol-5- carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 444 para C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,24 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,68 (d, 2H); 9,67 (s, 1H)	Exemplo 84 e 2N LiOH
103	Ácido 6'- {[(Etilamino)car bonil]amino}- 3,3':4',3''- terpiridina-5- carboxílico		MS (ESP): 364 (M+1) para C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H); 7,35- 7,39 (m, 1 H), 7,57 (d, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,94-7,95 (m, 2H); 8,31- 8,33 (m, 3H); 8,51 (d, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,54 (s, 1H)	Exemplo 85 e 2N LiOH
104	Ácido 6'- {[(Etilamino)car bonil]amino}- 3,3':4',3''- terpiridina-5- carboxílico		MS (ESP): 382 (M+1) para C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O ₃ ; RMN: 1,11 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,15-3,24 (m, 2H); 4,31 (q, 2 H), 7,19 (dd, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,77- 7,83 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,46 (s, 1H)	Exemplo 86 e 2N LiOH

105	Ácido 6'-{[(Isopropilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 452 para C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,14 (d, 6H); 3,79-3,81 (m, 1H) 7,53 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,28 (s, 2H); 8,40 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Exemplo 87 e 2N LiOH
106	Ácido 6'-{[(Secbutilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 0,89 (t, 3H); 1,11 (d, 3H); 1,40-1,49 (m, 2H); 3,58-3,81 (m, 1H) 7,43 (d, 1H); 8,00-8,17 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 9,06 (d, 1H); 9,37 (s, 1H)	Exemplo 88 e 2N LiOH

Exemplo 107

6'-{[(Etilamino)carbonil]amino}-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-metil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida



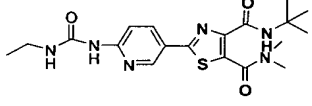
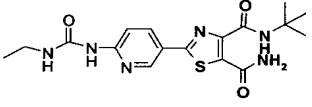
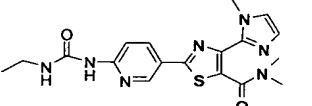
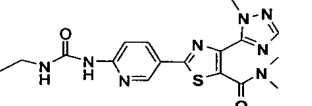
Trietilamina (30,6 mg, 0,30 mmol) e metanamina (0,075 ml, 0,15 mmol), (solução 2M em metanol) foram adicionados a uma solução de ácido 4'-(4-etiltiazol-2-il)-6'-(3-etilureído)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico (Exemplo 99, 60 mg, 0,15 mmol) em DMF (1,5 ml). A solução foi agitada por 10 minutos e depois hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (57,4 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. A solução amarela clara resultante foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. Uma alíquota pequena foi retirada e analisada por LCMS. Visto que a reação não completou-se, mais um equivalente de solução de metilamina e

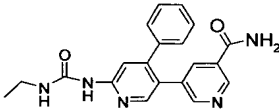
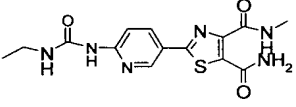
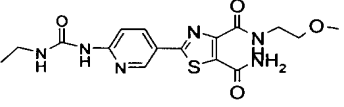
HATU foram adicionados. A análise e a adição de metilamina e HATU foi repetida de 3 a 4 vezes, entretanto, a reação não chegou à finalização. Esta foi então diluída com água e extraída com acetato de etila 2 a 3 vezes. O extrato foi lavado com água (3 vezes), salmoura e secado em sulfato de magnésio, depois concentrado para dar o composto do título como um sólido branco amarelado, que foi triturado com acetonitrila e liofilizado para remover o excesso de solvente (15 mg). MS (ES) MH^+ : 411 para $C_{20}H_{22}N_6O_2S$; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,64 (q, 2H); 2,79 (d, 3 H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1 H).

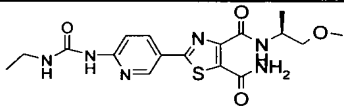
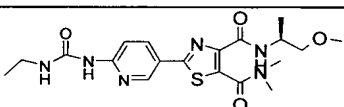
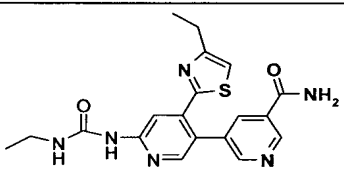
Exemplo 108-130

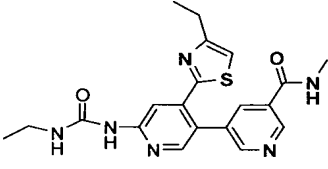
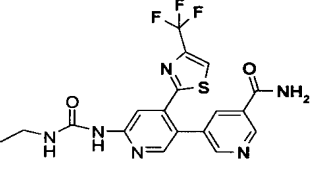
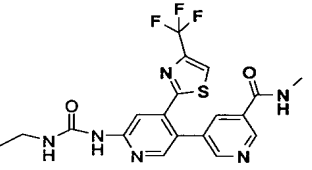
Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 107 a partir do material de partida indicado.

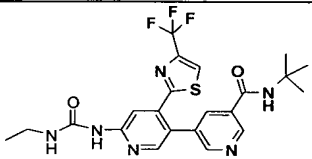
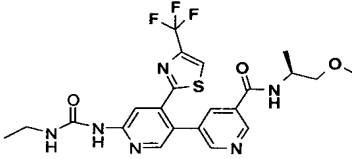
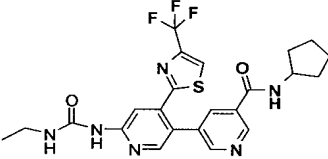
Ex	Composto	Estrutura	Dados	SM
108	N ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)-N ⁵ - metil-1,3- tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ESP): 405 (M+1) para $C_{18}H_{24}N_6O_3S$; RMN: 0,91 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,29-1,36 (m, 2H); 1,53- 1,57 (m, 2H); 2,84 (d, 3 H); 7,58 (d, 1 H), 7,77 (br s, 1H); 8,35 (d, 1 H); 8,99 (s, 1H); 9,25 (br s, 1H); 9,55 (s, 1H); 11,26 (s, 1 H).	Exemplo 26 e metil amina (2M solução em THF)
109	N ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)- N ⁵ ,N ⁵ -dimetil- 1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH^+ : 419 para $C_{19}H_{26}N_6O_3S$; RMN: 0,89 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,27-1,36 (m, 2H); 1,46-1,54 (m, 2H); 2,82 (s, 3 H); 2,98 (s, 3H); 3,16-3,25 (m, 4 H); 7,62 (d, 1 H), 7,74 (br s, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,61 (t, 1H); 8,88 (d, 1 H); 9,54 (s, 1 H).	Exemplo 26 e dimetilami na (2M solução em THF)

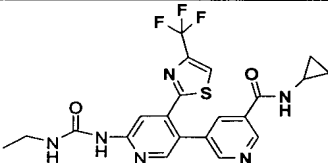
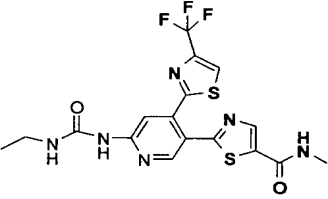
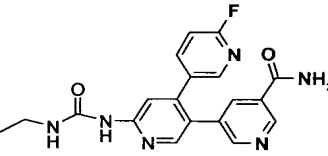
110	N ⁴ -(terc-Butil)-2-(6-{{[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 419 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (s, 3H); 1,39 (s, 9H); 2,83 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,85 (br s, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,87 (d, 1H); 9,56 (s, 1H).	Exemplo 94 e dimetilamina (2M solução em THF)
111	N ⁴ -(terc-Butil)-2-(6-{{[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 391 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,85 (br s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,92 (d, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,44 (d, 1H).	Exemplo 94, cumilamina seguido por TFA
112	2-(6-{{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 400 para C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,69 (s, 3H); 2,94 (s, 3H); 3,17-3,22 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 7,00 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,27 (dd, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,53 (s, 1H).	Exemplo 93 e dimetilamina (2M solução em THF)
113	2-(6-{{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 401 para C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,24 (s, 3H); 7,64 (d, 1H); 7,84 (t, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,56 (s, 1H).	Exemplo 90 e dimetilamina (2M solução em THF)

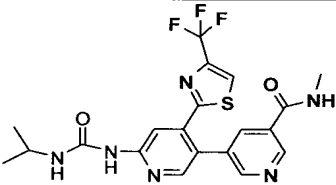
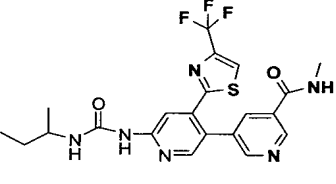
114	6'- {[(Etilamino)ca rbonil]amino} }-4'-fenil-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ESP): 362 (M+1) para $C_{20}H_{19}N_5O_2$ ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,11 (t, 3H); 3,18- 3,22 (m, 2H); 7,13-7,16 (m, 3H); 7,32- 7,35 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,88 (brs, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)	Exemplo 95 e cumilamin a seguido por TFA
115	2-(6- {[(Etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)-N ⁴ - metil-1,3- tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ESP): 349 (M+1) para $C_{14}H_{16}N_6O_3S$; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,85 (d, 3H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,61 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,34 (dd, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,64 (s, 1 H).	Exemplo 24 e cumilamin a seguido por TFA
116	2-(6- {[(Etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)-N ⁴ - (2-metoxietil)- 1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 393 para $C_{16}H_{20}N_6O_4S$; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,23 (m, 2H); 3,27 (s, 3 H); 3,50 (s, 4H); 7,69 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,34 (dd, 1H); 8,97 (d, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,56 (s, 1H)	Exemplo 91 e cumilamin a seguido por TFA

117	2-(6- {[(Etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)-N ⁴ - [(1S)-2-metóxi- 1-metiletil]-1,3- tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 407 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,19 (d, 3H) 3,15-3,22 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,37- 3,45 (m, 1 H); 3,49-3,54 (m, 1 H), 4,21-4,31 (m, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,83 (t, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,00 (d, 1H); 9,57 (s, 1H); 10,55 (d, 1 H).	Exemplo 92 e cumilamin a seguido por TFA
118	2-(6- {[(Etilamino)ca rbonil]amino}p iridin-3-il)-N ⁴ - [(1S)-2-metóxi- 1-metiletil]- N ⁵ ,N ⁵ -dimetil- 1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 435 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,15 (d, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 3,26 (s, 3H); 3,30-3,34 (m, 1 H); 3,42- 3,46 (m, 1 H), 4,16-4,19 (m, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,28 (t, 2H); 8,90 (s, 1H); 9,56 (s, 1H)	Exemplo 92 e dimetil amina (2M solução em THF)
119	6'- {[(Etilamino) carbonil]amin o}-4'-(4-etil- 1,3-tiazol-2- il)-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 397 para C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t , 3H); 2,64 (q, 2H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,65 (brs, 1H); 8,15 (s, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1H)	Exemplo 99 e cumilamin a seguido por TFA

120	6'- {[(Etilamino) carbonil]amin o}-4'-(4-etil- 1,3-tiazol-2- il)-N-metil- 3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 411 para C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,64 (q, 2H); 2,79 (d, 3 H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1H)	Exemplo 99 e 2M N- metilamin a solução em THF
121	6'- {[(Etilamino)c arbonil]amino }-4'-[4- (trifluorometil)-1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 7,45 (brs, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,49 (s, 1H)	Exemplo 101 e cumilamin a seguido por TFA
122	6'- {[(Etilamino)c arbonil]amino }-N-metil-4'- [4- (trifluorometil)-1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 451 para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,78 (d, 3H); 3,16- 3,22 (m, 2H); 7,50 (br s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)	Exemplo 101 e metil amina (2M solução em THF)

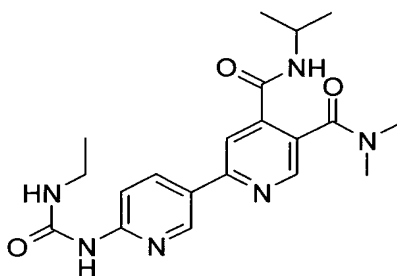
123	N-(terc-Butil)-6'- {[(etilamino)c arbonil]amino }-4'-[4- (trifluorometil)-1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 492 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,37 (s, 9H); 3,12- 3,22 (m, 2H); 7,55 (brs, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,17 (t, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,52-8,58 (m, 2H); 8,97 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Exemplo 101 e terc- butil amina
124	6'- {[(Etilamino)c arbonil]amino }-N-[(1S)-2- metóxi-1- metiletil]-4'- [4- (trifluorometil)-1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 509 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,11 (d, 3H); 3,15- 3,21 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,25-3,30 (m,1H);; 3,34- 3,41 (m, 1H); 4,14-4,27 (m, 1H); 7,59 (brs, 1H); 8,15-8,20 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,43-8,45 (m, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Exemplo 101 e [(1S)-2- metóxi-1- metiletil]a mina
125	N-Ciclopentil-6'- {[(etilamino)c arbonil]amino }-4'-[4- (trifluorometil)-1,3-tiazol-2- il]-3,3'- bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,39- 1,61 (m, 4 H); 1,60-1,77 (m, 2H); 1,79-1,95 (m, 2H); 3,16- 3,26 (m, 2H); 4,18-4,26 (m, 1H); 7,54 (t, 1H); 8,14-8,21 (m, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,56 (dd, 1H); 9,01 (d, 1H); 9,49 (s, 1H)	Exemplo 101 e ciclopenta noamina

126	N-Ciclopropil-6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH^+ : 477 para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ S; RMN: 0,49-0,61 (m, 2H); 0,64-0,82 (m, 2H); 1,09 (t, 3H); 2,77-2,97 (m, 1H); 3,17-3,24 (m, 2H); 7,53 (t, 1H); 8,14 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,54-8,59 (m, 2H); 8,64 (d, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Exemplo 101 e ciclopropil amina
127	2-{6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il}-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH^+ : 457 para $C_{17}H_{15}F_3N_6O_2$ S ₂ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,76 (d, 3H); 3,17-3,24 (m, 2H); 7,48 (t, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,64(s, 1H)	Exemplo 102 e metil amina (2M solução em THF)
128	6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-6"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxamida		MS (ESP): 381 (M+1) para $C_{19}H_{17}FN_6O_2$; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,09 (t, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,65-7,73 (m, 2H); 7,96-7,99 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Exemplo 104 e cumilamin a seguido por TFA

129	6'-{[(Isopropilamino)carbonil]amino}-N-metil-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 465 para C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,17 (d, 6H); 2,79 (d, 3H); 3,80-3,84 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,36 (s, 1H)	Exemplo 105 e metilamina (2M solução em THF)
130	6'-{[(Secbutilamino)carbonil]amino}-N-metil-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 479 para C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,12 (d, 3H); 1,46-1,52 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 3,66-3,73 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Exemplo 106 e metilamina (2M solução em THF)

Exemplo 131

Ácido 6'-(3-Etil-ureído)-[2,3']bipiridinil-4,5-dicarboxílico 5-dimetil amida 4-isopropilamida

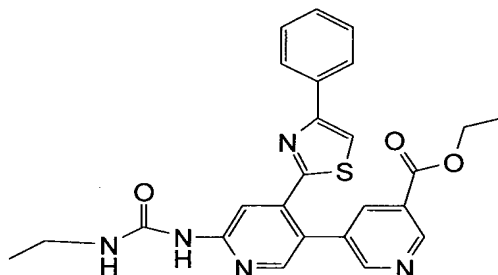


Em um frasco de microondas de 80 ml, N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-uréia (Intermediário 1, 0,6 g, 2,23 moles), ácido 6-cloro-piridina-3,4-dicarboxílico 3-dimetilamida 4-isopropilamida (Intermediário 64, 0,65 g, 2,23 moles) e carbonato de cério (0,724 g, 2,23 mM), Pd(PPh₃)₄ (0,257 g, 0,223 moles) foram absorvidos em dioxano : água (4:1) (15 ml) e desgaseificados por 30 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 100° C por 30 minutos por intermédio de calor de

microondas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 ml) e água (30 ml), e as camadas orgânicas e aquosas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 25 ml) e os extratos foram adicionados à camada orgânica, depois secada em sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna (sílica, 4 % metanol em diclorometano) forneceu um resíduo sólido. O resíduo foi agitado em acetato de etila (5 ml) para 20 minutos, depois filtrado para obter 0,098 g (11,04 %) do composto do título como sólido branco. MS (ESP): 398 (MH^+) para $C_{20}H_{26}N_6O_3$; RMN: 1,11 (t, 3 H), 1,17 (d, 6 H), 2,8 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,21 (q, 2 H), 4,02 (m, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,96 (br s, 1 H), 8,069 (s, 1 H), 8,410 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 131

6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etila



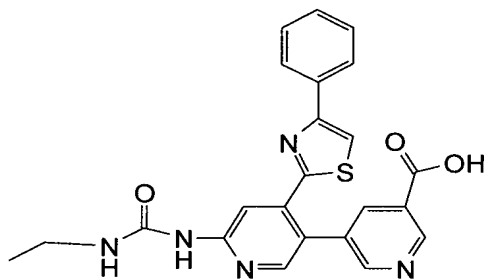
N-[5-bromo-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etiluréia (Intermediário 69, 0,17 g, 0,42 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etila (0,14 g, 0,51 mmol), tetraquis trifenil fosfino paládio (0,024 g, 0,02 mmol) e carbonato de cério (0,165 g, 0,51 mmol) foram combinados em um frasco de microonda e desgaseificados com nitrogênio. 1,4-dioxano:água (4:1, 2,5 ml) foi adicionado a uma mistura e a mistura de reação foi aquecida a 100° C por 60 minutos. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, depois secada

em sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para formar um precipitado e os sólidos resultantes foram filtrados e depois lavados com acetonitrila seguido por clorofórmio para produzir 200 mg do composto do título como um sólido branco amarelado.

5 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 474 para C₂₅H₂₃N₅O₃S. ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃): 1,28 (t, 3 H), 1,39 (t, 3 H), 3,44-3,49 (m, 2 H), 4,41 (q, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 8,32 (t, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

10 Exemplo 132

Ácido 6'-{[(Etilamino)carbonil]amino}-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico



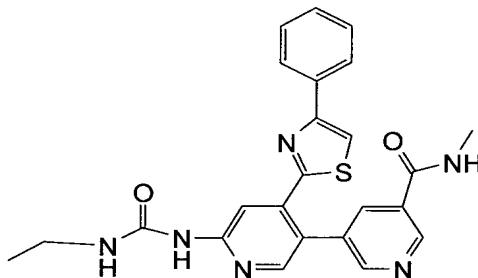
Em um frasco de fundo redondo 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etila (Exemplo 131, 0,20 g, 0,42 mmol) foi colocado em suspensão em THF (3 ml). 1N LiOH (1,20 ml, 1,21 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi diluída com água. O pH foi ajustado ao 4 (papel pH) com 2N de HCl. Sólido brancos formados. Eles foram triturados com acetonitrila por 30 minutos e então filtrados, lavado com acetonitrila e secado à vácuo para dar 58 mg do composto do título.

20 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 446 para C₂₃H₁₉N₅O₃S. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,10 (t, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 7,32-7,40 (m, 3 H), 7,65 (t, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,23-8,26 (m, 2 H), 8,31 (s, 1

H), 8,73 (d, 1 H), 9,08 (d, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Exemplo 133

6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-N-metil-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida

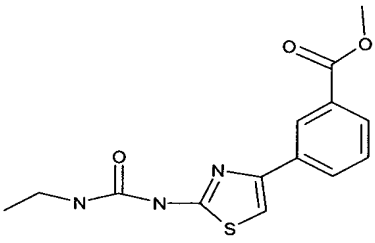
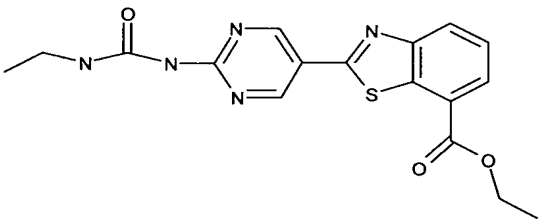
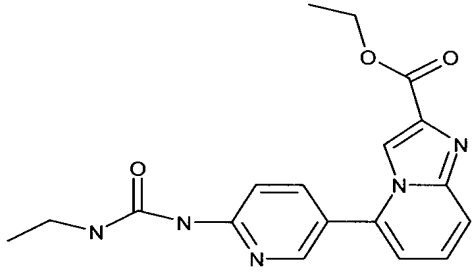
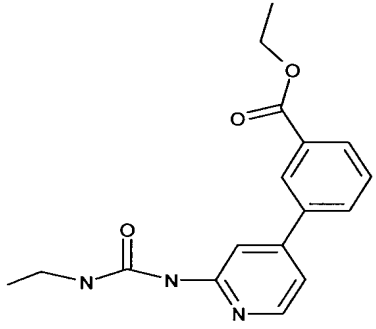
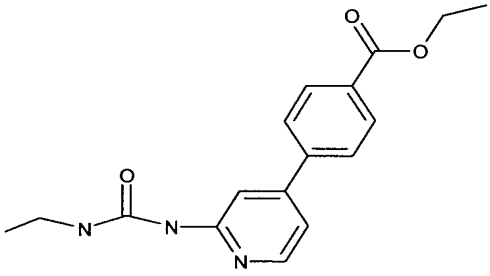


5 Hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (73,7 mg, 0,19 mmol), DIEA (78,6 mg, 0,45 mmol) e metilamina (2M de solvente em THF, 0,15 ml, 0,30 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico (Exemplo 132, 66,4 mg, 10 0,15 mmol) em DMF (1,5 ml). A solução amarela clara resultante foi agitada em temperatura ambiente por três horas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, depois secado em sulfato de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi lavado com 15 acetonitrila e filtrado para produzir 33 mg do composto do título.

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 459 para C₂₄H₂₂N₆O₂S. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,12 (t, 3 H), 2,80 (d, 3 H), 3,22 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 3 H), 7,70 (t, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 8,23 (m, 2 H), 8,32 (d, 2 H), 8,63 (d, 1 H), 8,74 (m, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

20 Exemplos 134 a 141

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 1.

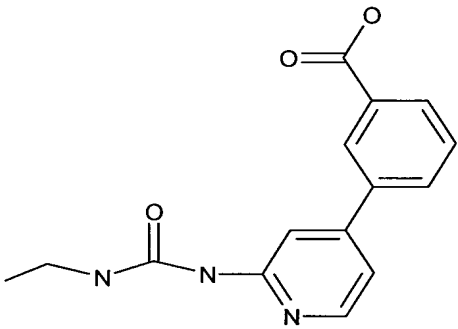
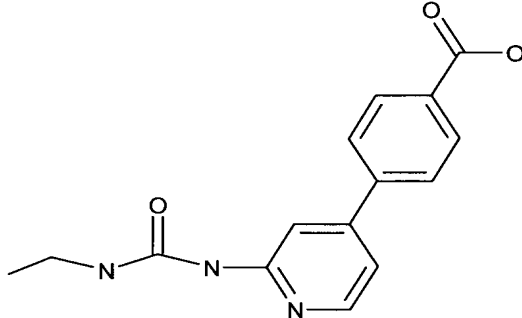
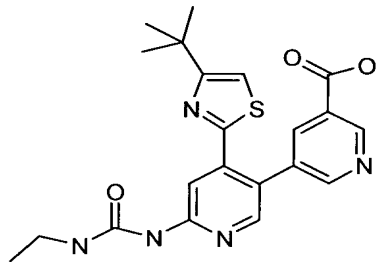
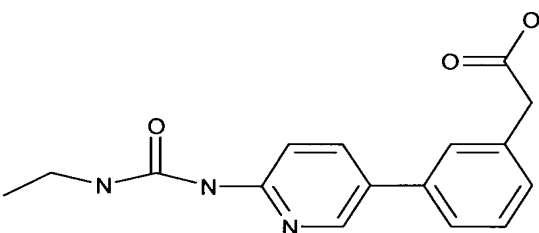
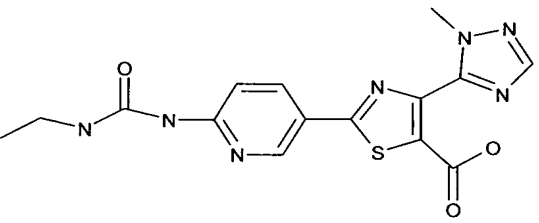
Ex	Composto	Estrutura
134	3-(2-[[etilamino]carbonil]-amino}-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metila	
135	2-(2-[[etilamino]carbonil]-amino} pirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etila	
136	5-(6-[[etilamino]carbonil]-amino} piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etila	
137	3-(2-[[etilamino]carbonil]-amino} piridin-4-il)benzoato de etila	
138	4-(2-[[etilamino]carbonil]-amino} piridin-4-il)benzoato de etila	

Ex	Composto	Estrutura
139	6-(6-{[(etilamino)carbonil]-amino}piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila	
140	4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(6-[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila	
141	4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'-{[(etilamino)carbonil]-amino}-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etila	

Exemplos 142 a 150

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 17.

Ex	Composto	Estrutura
142	Ácido 3-(2-{[(etilamino)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-il)benzóico	

Ex	Composto	Estrutura
143	Ácido 3-(2-{[(etilamino)-carbonil]amino} piridin-4-il)benzóico	
144	Ácido 4-(2-{[(etilamino)-carbonil]amino} piridin-4-il)benzóico	
145	Ácido 4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'-{[(etilamino)-carbonil]amino}-3,3'-bipiridina-5-carboxílico	
146	Ácido [3-(6-{[(etilamino)-carbonil]amino} piridin-3-il)fenil]acético	
147	Ácido 2-(6-{[(etilamino)-carbonil]amino} piridin-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	

Ex	Composto	Estrutura
148	Ácido 6-(6-{{(etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico	
149	Ácido 4-{{(dimetilamino)-carbonil}-2-(6-{{(etilamino)-carbonil}amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	
150	Ácido 4-{{(butilamino)carbonil}-2-[6-{{(etilamino)carbonil}amino}-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico	

Exemplo 151 a 165

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Exemplo 37.

Ex	Composto	Estrutura
151	3-(6-{{(etilamino)carbonil}amino}piridin-2-il)benzamida	
152	2-(6-{{(etilamino)carbonil}amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	

Ex	Composto	Estrutura
153	4-acetil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin-3-il)-N,N-dimetil-1,3- tiazol-5-carboxamida	
154	4-acetil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino}piridi n-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	
155	6-(6-{[(etilamino)carbonil]amino} piridin-3-il)-2-metilimidazo-[1,2- a]piridina-3-carboxamida	
156	3-(6-{[(etilamino)carbonil]- amino}piridin-2-il)-N,N- dimetilbenzamida	
157	2-(6-{[(etilamino)carbonil]- amino}piridin-3-il)-4-(1-metil-1H- 1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5- carboxamida	
158	N ⁵ -butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]- amino}piridin-3-il)-N ⁴ ,N ⁴ -dimetil- 1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	

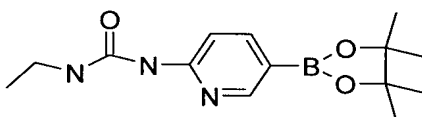
Ex	Composto	Estrutura
159	N ⁵ -(terc-butil)-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin-3-il)-N ⁴ ,N ⁴ -dimetil-1,3- tiazol-4,5-dicarboxamida	
160	3-[6-{[(etilamino)carbonil]- amino}-4-(4-etil-1,3-tiazol-2- il)piridin-3-il]-N,N-dimetil- benzamida	
161	6'-{[(etilamino)carbonil]-amino}- 4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-N,N- dimetil-3,3'-bipiridina-5- carboxamida	
162	N ⁴ -butil-2-[6- {[(etilamino)carbonil]amino}-4-(4- etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]- N~5~,N~5~-dimetil-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida	
163	N-butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino}-4- fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4- carboxamida	
164	4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'- [(etilamino)carbonil]amino}-N- metil-3,3'-bipiridina-5- carboxamida	

Ex	Composto	Estrutura
165	6'-{[(etilamino)carbonil]-amino}- N ⁴ -isopropil-N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-2,3'- bipiridina-4,5-dicarboxamida	

Preparação de Materiais de partida

Intermediário 1

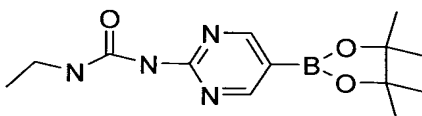
N-Etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]uréia



5 A uma solução de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1 g, 4,5 mmol) em clorofórmio (5 ml), isocianato de etila (0,33 ml, 4,5 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi submetida a microondas a 110° C por uma hora e concentrada para dar 1 g de produto (sólido branco). MS (ESP): 292 (M+H⁺) para C₁₄H₂₂BN₃O₃; RMN (CDCl₃): 1,22 (t, 3 H), 1,32 (s, 12 H), 3,41 (m, 2 H), 6,82 (d, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 8,52
10 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Intermediário 2

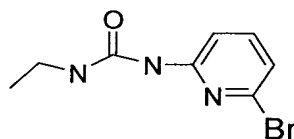
N-Etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]uréia



O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese de Intermediário 1 começando com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina e isocianato de etila. RMN (CDCl₃): 1,23 (t, 3 H), 1,32 (s, 12 H), 3,41 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,76 (s, 2 H), 9,10
15 (s, 1 H).

Intermediário 3

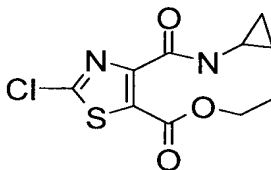
N-(6-Bromopiridin-2-il)-N'-etiluréia



O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese de Intermediário 1 começando com 6-bromopiridin-2-amina e isocianato de etila. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (EtOAc/hexanos como o eluente). MS (ESP): 245 (M+H⁺) para C₈H₁₀BrN₃O; RMN: 1,08 (t, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Intermediário 4

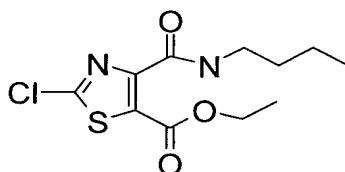
2-cloro-4-[(ciclopropilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila



A uma solução a 0° C 2-cloro-4-(clorocarbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila (254 mg, 1 mmol, Intermediário 6) em DCM (1 ml), 2,6-lutidina (116 µL, 1 mmol) foi adicionado seguido pela adição de ciclopropilamina (69,5 µL, 1 mmol). A solução foi aquecida até a temperatura ambiente lentamente e depois agitada por 1 hora. O solvente foi removido e o bruto foi dividido entre água e EtOAc. As camadas separadas e a camada orgânica foi lavada com 1 N de HCl, solução saturada de NaHCO₃, água e salmoura. Esta foi secada em sulfato de magnésio e concentrada ao produto (266 mg, sólido branco amarelado). MS (ESP): 275 (M+H⁺) para C₁₀H₁₁N₂O₃S; RMN (CDCl₃): 0,60-0,65 (m, 2 H), 0,82-0,88 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H), 2,91-2,94 (m, 1 H), 4,38 (q, 2 H), 7,84 (s, 1 H).

Intermediário 5

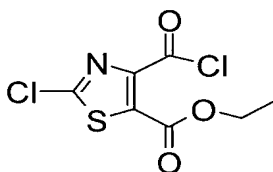
4-[(butilamino)carbonil]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila



O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 4 começando com Intermediário 6 e n-butilamina. MS (ESP): 291 ($M+H^+$) para $C_{11}H_{15}N_2O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 0,93 (s, 3 H), 1,37 (t, 3 H), 1,34-1,43 (m, 2 H), 1,54-1,64 (m, 2 H), 3,43 (q, 2 H), 4,39 (q, 2 H), 7,75 (s, 1 H).

Intermediário 6

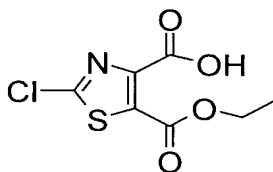
2-cloro-4-(clorocarbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila



O ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermediário 7, 1 g, 4,24 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (5 ml) e refluxado por duas horas. Ele foi depois concentrado para dar o produto desejado (óleo marrom leve, 1 g). RMN ($CDCl_3$): 1,37 (t, 3 H), 4,39 (q, 2 H).

Intermediário 7

Ácido 2-Cloro-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

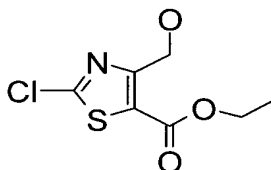


A uma solução de 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila (Intermediário 8, 2,5g, 11mmol) em acetona a 0° C foi levemente adicionado a uma solução de trióxido de crômio (2,26g, 22mmol) em 20 % de ácido sulfúrico concentrado em água (20ml). Após agitação em temperatura ambiente por 2 horas, isopropanol (1ml) foi adicionado para esfriar bruscamente o trióxido de crômio não reagido. A reação foi diluída com água e a acetona foi removida. A separação com cloreto de metileno

(3x), secagem com MgSO_4 e a concentração produziu um sólido branco (2,3g, 90 %). MS (ES): 236 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_4\text{S}$; RMN: 1,26 (t, 3 H), 4,31 (q, 2 H), 13,99 - 14,15 (m, 1 H).

Intermediário 8

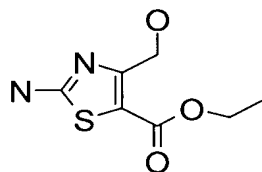
- 5 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila



- t-Butilnitrito (1,8 ml (14 mmol) foi adicionado levemente a uma mistura de 2,9 g (9,2 mmol) de 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila (Intermediário 9) e 1,95 g (14 mmol) CuCl_2 em CH_3CN . Após agitação em temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi colocado em EtOAc, que foi lavado 2 vezes com 1N HCl e uma vez com salmoura. A secagem (MgSO_4) e a remoção do solvente dá 2,95 g do produto como um óleo. RMN (CDCl_3): 0,1 (s, 6 H), 0,9 (s, 9 H), 1,35 (t, 3 H), 4,3 (q, 2 H), 5,0 (s, 2 H).

Intermediário 9

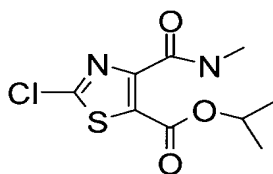
- 15 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila



- Uma solução de 5,0 g (37 mmol) de 3-clorofuran-2,4(3H,5H)-diona e 3,3 g (43 mmol) de tiouréia em 50 ml de EtOH foi aquecida em refluxo por 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em água com 1N de HCl adicionado. A solução aquosa foi basificada com Na_2CO_3 aquoso. Os sólidos de espessura que formados foram filtrados, enxaguados com água e secados à vácuo. RMN: 1,2 (t, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 4,9 (br s, 1 H), 7,8 (s, 2 H).

Intermediário 10

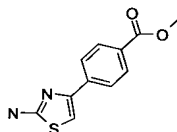
2-cloro-4-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila



O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 4. O ácido 2-Cloro-5-(isopropoxycarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermediário 12) foi tratado com cloreto de tionila para fornecer 2-cloro-4-(clorocarbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila, que ainda foi combinada com metilamina (2N em THF) para dar o Intermediário 10. MS (ES): 285 ($M+H^+$) para $C_9H_{11}ClN_2O_3$ S; RMN: 1,25 (d, 6 H), 2,75 (d, 3 H), 5,1 (septet, 1 H), 8,6 (m, 1 H).

Intermediário 11

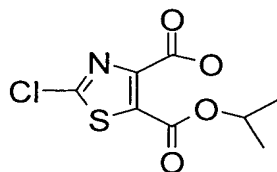
10 4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metila



4-(bromoacetil)benzoato de metila (300 mg, 1,17 mmol) e tiouréia 110 mg, 1,40 mmol) foram colocados em MeOH (5 ml) e submetidos a refluxo novamente por 2 horas. O produto precipitado foi coletado por filtração, lavado com MeOH e secado (260 g). MS (ESP): 235 ($M+H^+$) para $C_{11}H_{10}N_2O_2S$; RMN: 3,87 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 8,01 (d, 2 H).

Intermediário 12

Ácido 2-Cloro-5-(isopropoxycarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

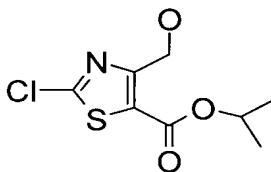


Uma solução de 3 ml de H_2SO_4 e 12 ml de água foram esfriados em um banho de água gelada, e 2,3 g (23 mmol) CrO_3 foi adicionado às gotas. A solução foi adicionada às gotas a uma solução esfriada

(banho de água gelada) de 2,74 g (11,6 mmol) de 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila (Intermediário 13) em acetona (50 ml). A mistura de reação foi agitada 4 horas com aquecimento em temperatura ambiente. Isopropanol (2 ml) foi adicionado e a agitação foi continuada por 15 minutos. A solução foi diluída com água, saturada com NaCl e extraída 3 vezes com EtOAc. O EtOAc foi lavado com salmoura, secado (MgSO_4) e concentrado para dar 2,86 g de um óleo. RMN: 1,3 (d, 6 H), 5,1 (m, 1 H), 14,1 (s, 1 H).

Intermediário 13

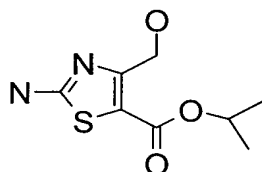
2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila



t-Butilnitrito (3,1 ml, 23,5 mmol) foi adicionado levemente a uma mistura de 3,4 g (16 mmol) de 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila (Intermediário 14) e 3,2 g (24 mmol) CuCl_2 em 50 ml CH_3CN em temperatura ambiente. Após agitação por 2 horas, a reação foi resfriada bruscamente com NaHSO_3 aquoso e diluída com 1N de HCl e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com 1N de HCl, salmoura e secado em sulfato de magnésio. Então o solvente foi removido para dar um óleo que foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea (100 % de DCM com eluição do gradiente a 20 % de EtOAc em DCM) para dar o produto desejado (2,75 g, óleo). RMN: 1,3 (d, 6 H), 4,75 (d, 2 H), 5,1 (septet, 1 H), 5,4 (t, 1 H).

Intermediário 14

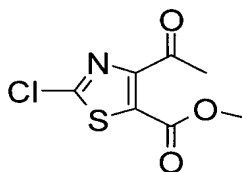
2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropila



Uma solução de 5 g (37 mmol) de 3-clorofuran-2,4(3H,5H)-
 diona e 3,7 g (49 mmol) tiouréia em 30 ml isopropanol foi aquecida em
 refluxo novamente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi
 dissolvido em água. A solução foi tratada com Na₂CO₃ aquoso de
 5 precipitação dos sólidos. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e
 secados à vácuo. RMN: 1,2 (d, 6 H), 4,55 (d, 2 H), 4,9 (t, 1 H), 5,0 (m, 1 H),
 7,7 (s, 2 H).

Intermediário 15

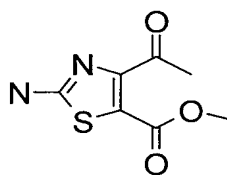
4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila



10 t-Butilnitrito (1,12 ml, 9,45 mmol) foi adicionado levemente a
 uma mistura de 4-acetil-2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila (1,65 g,
 6,69 mmol) (Intermediário 16) e CuCl₂ (1,28 g, 9,45 mmol) em CH₃CN. Após
 a agitação em temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi removido e o
 resíduo foi colocado em EtOAc, que foi lavado 2 vezes com 1NHCl e uma
 15 vez com salmoura. A secagem (MgSO₄) e a remoção do solvente dá 2,95 g do
 produto como um óleo (1,21 g). RMN (CDCl₃): 2,6 (s, 3 H), 3,9 (s, 3 H).

Intermediário 16

4-acetil-2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila

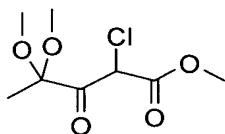


20 Uma solução de 4,37 g (19 mmol) 2-cloro-4,4-dimetoxi-3-
 oxopentanoato de metila (Intermediário 17) e 1,8 g (24 mmol) tiouréia em 50
 ml de EtOH foi aquecida em refluxo por 3 horas. O solvente foi removido e o
 resíduo foi dissolvido em 1:1 acetona de 5N de HCl e a solução foi aquecida a
 refluxo por 4 horas. A acetona foi removida e o resíduo aquecido foi

neutralizado com 50 % de NaOH e então basificado com Na_2CO_3 aquoso. Os sólidos precipitados foram filtrados, lavados com água e secados à vácuo. RMN: 2,4 (s, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 8,0 (s, 2 H).

Intermediário 17

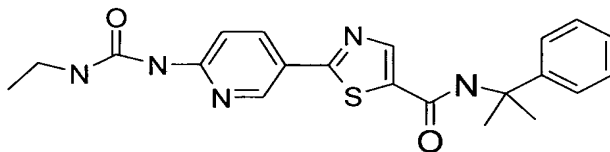
5 2-cloro-4,4-dimetoxi-3-oxopentanoato de metila



SO_2Cl_2 (2,2 ml, 27 mmol) foi adicionado levemente a uma solução de 5,0 g (26 mmol) de 4,4-dimetoxi-3-oxopentanoato de metila em 30 ml de DCM esfriado em um banho de água gelada. A solução foi aquecida em temperatura ambiente e agitada por 1 hora. O solvente foi removido e o resíduo foi colocado em EtOAc, que foi lavado com água e salmoura. A secagem (MgSO_4) e a remoção do solvente dá 6,1 g de um óleo. RMN (CDCl_3): 1,5 (s, 3 H), 3,25 (2s, 6 H), 4,8 (s, 3 H), 5,3 (s, 1 H).

Intermediário 18

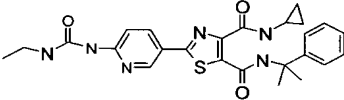
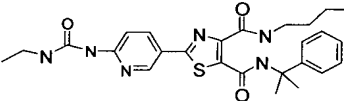
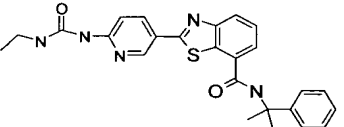
15 2-(6-{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N-(1-metil-1-feniletil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



HATU (0,078 mg, 0,225 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(6-{[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Exemplo 17, 60 mg, 0,205 mmol), Et_3N (84 μL , 0,41 mmol) e cumilamina (28 mg, 0,205 mmol) em 3 ml de DMF. Após a agitação em temperatura ambiente por duas horas, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. O produto precipitado durante o trabalho e este foi coletado por filtração, lavado com água e EtOAc e secado (20 mg). MS (ESP): 410 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

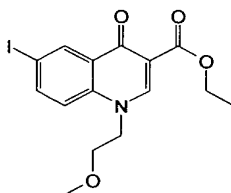
Intermediários 19 a 21

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo ao Intermediário 18.

Int	Composto	Dados	SM
19	N ⁴ -Ciclopropil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N ⁵ -(1- metil-1-feniletil)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida 	MS (ESP): 493 (M+H ⁺) para C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	Exemplo 25
20	N ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)-N ⁵ -(1- metil-1-feniletil)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida 	MS (ESP): 509 (M+H ⁺) para C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	Exemplo 26
21	2-(6-{[(Etilamino)carbonil]amino}piridin-3-il)- N-(1-metil-1-feniletil)-1,3-benzotiazol-7- carboxamida 	MS (ES): 460 (M+H ⁺) para C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	Exemplo 20

Intermediário 22

1-butil-6-iodo-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila



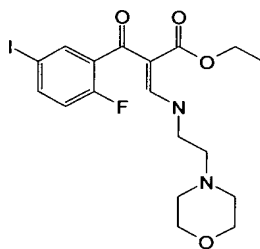
5 Uma suspensão de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoil)acrilato de (Z)-etila (WO2006/010733, 415 mg, 1,06 mmol) em etanol (6 ml) em temperatura ambiente foi tratado com N-butilamina (0,115 ml, 1,17 mmol). A mistura de reação foi agitada até uma solução amarela resultada, depois concentrada sob pressão reduzida após 1 hora. O carbonato

10 de potássio (220 mg, 1,59 mmol) e DMF (4 ml) foram adicionados ao

concentrado, e a mistura de reação foi aquecida a 70° C por 3 horas, esfriado em temperatura ambiente, e deixado repousar durante a noite. O próximo dia uma mistura de reação foi vertida em água, e o sólido que formou-se foi coletado por filtração, lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título que foi colocado em um alto vácuo para remover o solvente residual. MS (ESP): 400 (M+H⁺) para C₁₆H₁₈INO₃; RMN: 0,90 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,28 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1,33 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 4,22 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4,35 (m, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

10 Intermediário 23

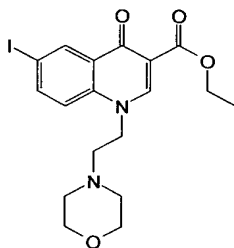
2-(2-fluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-morfolinoetilamino)acrilato de etila



Uma suspensão de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoil)acrilato de etila (WO2006/010733, 294 mg, 0,75 mmol) em etanol (2,500 ml) e éter dietílico (5 ml) foi esfriado a 0° C e 4-(2-aminoetil)morfolina (103 mg, 0,79 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi agitada por 3 horas, depois concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado (358 mg). MS (ESP): 477 (M+H⁺) para C₁₈H₂₂FIN₂O₄.

Intermediário 24

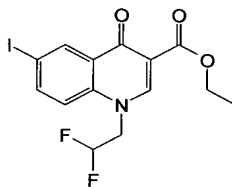
20 6-iodo-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila



Uma solução de 2-(2-fluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-morfolinoetilamino)acrilato de etila (Intermediário 23, 358 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (208 mg, 1,50 mmol) em DMF (7 ml) foi aquecido a 100° C por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido que formou-se foi colocado com alto vácuo durante a noite (328 mg) para produzir o produto desejado. MS (ESP): 457 ($M+H^+$) para $C_{18}H_{21}IN_2O_4$; RMN: 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 2,43 (m, 4 H), 2,61 (m, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 4,22 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 7,67 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

Intermediário 25

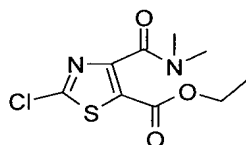
1-(2,2-difluoroetil)-6-iodo-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila



Uma suspensão de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoil)acrilato de etila (335 mg, 0,86 mmol) e 2,2-difluoroetilamina (76 mg, 0,94 mmol) em etanol (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e dissolvida em DMF (3 ml). O carbonato de potássio (178 mg, 1,28 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação e a reação foi aquecida a 70° C por 3 horas, depois esfriada até a temperatura ambiente e vertida em água. O composto do título formou um precipitado que foi coletado por filtração e colocado em um liofilizador durante a noite para remover a água residual. MS (ESP): 408 ($M+H^+$) para $C_{14}H_{12}F_2INO_3$; RMN: 1,29 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 4,25 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 4,96 (m, 2 H), 6,50 (t, $J = 20$ Hz, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

Intermediário 26

2-Cloro-4-dimetilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila

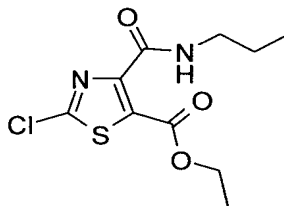


A uma solução agitada de ácido 2-cloro-5 (etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermediário 7, 2 g, 8,01 mmol) em diclorometano seco (20 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (1,37 ml, 16,02 mmol) e 2 gotas de dimetilformamida seca. A mistura de reação foi aquecida a 45° C por 90 minutos. Após a completa reação, a mistura de reação foi evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) e foi esfriado a 0° C, então 2,6-lutidina (0,97 ml, 8,4 mmol) foi adicionado seguido pela adição de N,N-dimetilamina (2 M de solução em tetraidrofurano, 4,19 ml, 8,4 mmol). Após a finalização da reação, a mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 50 ml). A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico, água e salmoura (1 x 50 ml), e concentrada após a secagem em sulfato de anidro de sódio para produzir 1,6 g (72,7 %) do composto do título como um xarope espesso.

MS (APCI): 263 ($M+H^+$) para $C_9H_{11}ClN_2O_3S$; RMN: δ 1,34 (t, 3 H), δ 2,89 (s, 3 H), δ 3,13 (s, 3 H), δ 4,33 (q, 2H)

Intermediário 27

2-cloro-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila

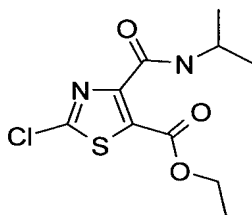


A uma solução agitada de ácido 2-cloro-5(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (intermediário 7, 1,0 g, 4,23 mM) em diclorometano seco (20 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (0,729 ml, 8,4 mM) e 2 gotas de dimetilformamida seca. A mistura de reação foi submetida ao refluxo a 45° C por 1 ½ hora. Após a completa reação (que foi monitorada pela conversão de

uma pequena amostra em um éster metílico por intermédio de contato deste com metanol), a mistura de reação foi evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) e esfriado a 0° C, então 2,6-lutidina (0,485 ml, 4,23 mM) foi adicionada seguida pela
 5 adição de propilamina (0,348 ml, 4,23 mM). Após a finalização da reação, a mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 50 ml). A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico (1 x 50 ml), então secado em sulfato de anidro de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 1,10 g (94 %) do composto do título
 10 como um xarope espesso. MS (APCI): 271 (M+H⁺) para C₁₀H₁₃ClN₂O₃S; RMN: 0,92 (t, 3 H), δ 1,38 (t, 3 H), δ 1,63 (m, 2 H), δ 3,40 (q, 2 H), 4,40 (q, 2 H), 7,9 (br s, 1 H).

Intermediário 28

2-cloro-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etila

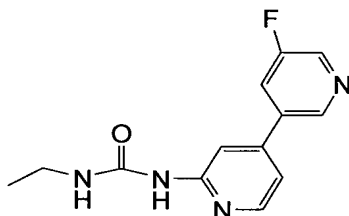


15 A uma solução agitada de ácido 2-cloro-5 (etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermediário 7, 1,0 g, 4,2 mmol) em diclorometano seco (20 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (0,73 ml, 8,4 mmol) e 2 gotas de dimetilformamida seca. A mistura de reação foi submetida ao refluxo a 45° C por 1 ½ hora. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, e
 20 então evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) e esfriado a 0° C, então 2,6-lutidina (0,493 ml, 4,237 mmol) foi adicionado seguido pela adição de isopropil amina (0,360 ml, 4,237 mmol). Após a finalização da reação, a mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 50
 25 ml). A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico (1 x 50 ml),

então secado em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para produzir 1,13 g (96 %) do composto do título como um xarope espesso. RMN: 1,26 (d, 6H), 1,38 (t, 3 H), 4,24 (m, 1 H), 4,40 (q, 2 H), 7,51 (br s, 1 H).

5 Intermediário 29

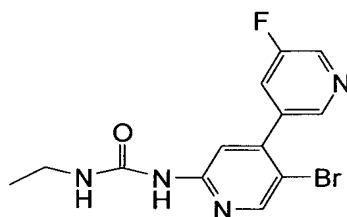
N-etil-N'-(5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)uréia



N-(4-bromopiridin-2-il)-N'-etiluréia (Intermediário 33, 0,50 g, 2,05mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,318 g, 2,25 mmol), tetraquis trifenil fosfino paládio (0,118 g, 0,10 mmol) e carbonato de cézio (0,667 g, 2,05 mmol) foram colocados em um frasco de microondas e desgaseificados com nitrogênio. Dioxano:água (4:1, 5 ml) foi adicionado ao frasco e a mistura de reação foi aquecida a 100° C por 30 minutos por intermédio de microondas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água, salmoura e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi removido e o resíduo foi lavado com acetonitrila para dar o composto do título como um sólido branco (386 mg). MS (ESP): 261 (M+H⁺) para C₁₃H₁₃FN₄O; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,19 (q, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,94 (t, 1 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,76 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Intermediário 30

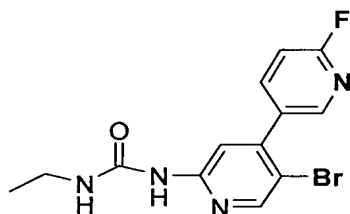
N-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-N'-etiluréia



A uma solução de N-etil-N'-(5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)uréia (Intermediário 29, 386 mg, 1,48 mmol) em DMF (7 ml), N-bromosuccinamida (396 mg, 2,22 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida a 80° C e agitada naquela temperatura por 8 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica foram lavadas com 5 % de solução de tiosulfato de sódio, água e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com acetonitrila e secado para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (340 mg). MS (ESP): 340 ($M+H^+$) para $C_{13}H_{12}BrFN_4O$; RMN: 1,06 (t, 3 H), 3,14 (q, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,51 (t, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

Intermediário 31

N-(5'-Bromo-6-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-N'-etiluréia

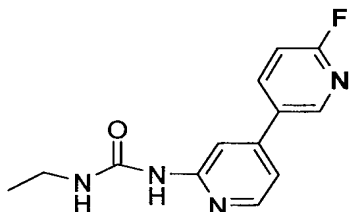


A uma solução de N-etil-N'-(6-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)uréia (Intermediário 32, 360 mg, 1,38 mmol) em DMF (7 ml), N-bromosuccinamida (246 mg, 1,38 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida a 80 °C e agitada naquela temperatura por 2 horas. Então a reação foi dividida entre água e acetato de etila. As camadas separadas, e a camada orgânica foi lavada com 5 % de solução de tiosulfato de sódio, água e salmoura, depois secada em sulfato de magnésio e concentrada. O sólido obtido foi lavado com acetonitrila e secado para dar o composto do título

como um sólido branco amarelado (390 mg). MS (ESP): 340 (M+1) para $C_{13}H_{12}FN_4O$; RMN: 1,07 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 7,36-7,40 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,15 (t, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 9,36 (s, 1 H).

Intermediário 32

5 N-Etil-N'-(6-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)uréia

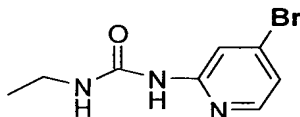


N-(4-bromopiridin-2-il)-N'-etiluréia (Intermediário 33, 0,40 g, 1,64mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,057 g, 4,92 mmol), tetraquis trifenil fosfino paládio (0,189 g, 0,16 mmol) e carbonato de cério (1,16 g, 4,92 mmol) foram colocados em um frasco de microondas e desgaseificados com nitrogênio. A dioxano:água (4:1, 10 ml) solução foi adicionado ao frasco e a mistura foi submetida a microondas a 110° C por meia hora. O paládio foi filtrado, e a reação foi dividida entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e salmoura, depois secada em sulfato de magnésio, e concentrada. O resíduo obtido foi lavado com acetonitrila para dar o composto do título como um sólido branco (360 mg).

MS (ESP): 261 (M+1) para $C_{13}H_{13}N_4O$

Intermediário 33

20 N-(4-Bromopiridin-2-il)-N'-etiluréia



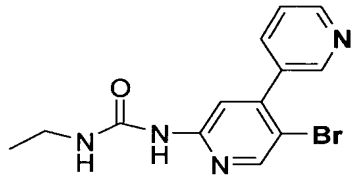
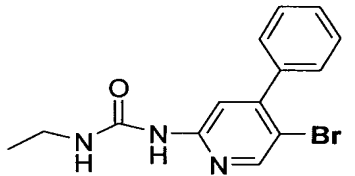
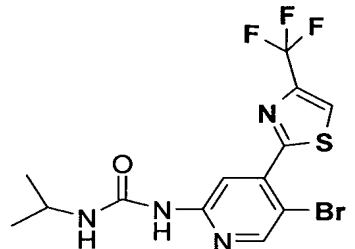
A uma mistura de 4-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,56 mmol) em clorofórmio (10 ml), isocianatoetano (0,913 ml, 11,56 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante de reação foi aquecida a 110° C por 2 horas.

A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e triturada com acetonitrila, então coletada pelos filtrados para dar o composto do título como um sólido branco (2,15 g). MS (ESP): 243 (M+1) para $C_8H_{10}BrN_3O$

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,08 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H); 7,65 (br s, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 9,29 (s, 1H)

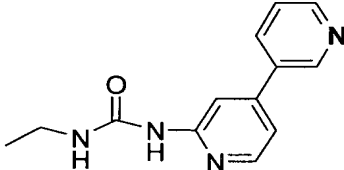
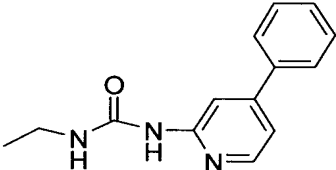
Intermediários 34 a 36

Intermediários 34 a 36 foram sintetizados como descrito pelo Intermediário 31 a partir dos materiais de partida indicados.

Int	Composto	Dados	SM
34	N-(5'-Bromo-3,4'-bipiridin-2'-il)-N'-etiluréia 	MS (ESP): 322 (M+1) para $C_{13}H_{13}BrN_4O$	Intermediário 37
35	N-(5-Bromo-4-fenilpiridin-2-il)-N'-etiluréia 	MS (ESP): 321 (M+1) para $C_{14}H_{14}BrN_3O$; RMN ($CDCl_3$): 1,21 (t, 3H); 3,33-3,42 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,42-7,46 (m, 5 H); 8,34 (s, 1H); 8,84 (s, 1H)	Intermediário 38
36	N-{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}-N'-isopropiluréia 	MS (ESP): 410 (M+1) para $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$	Intermediário 40 e TFAA e TFA

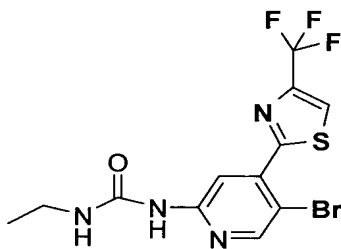
Intermediários 37 a 38

Intermediários 37 a 38 foram sintetizados como descrito pelo Intermediário 32 usando-se os materiais de partida como indicado.

Int	Composto	Dados	SM
37	N-3,4'-Bipiridin-2'-il-N'-etiluréia 	MS (ESP): 243 (M+1) para C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	Intermediário 34 e 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
38	N-Etil-N'-(4-fenilpiridin-2-il)uréia 	MS (ESP): 242 (M+1) para C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	Intermediário 34 e ácido fenilborônico

Intermediário 39

N-{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}-N'-etiluréia

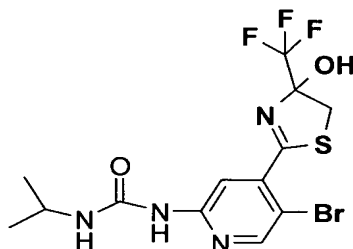


- 5 A uma mistura de 1-(5-bromo-4-(4-hidróxi-4-(trifluorometil)-4,5-diidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etiluréia (Intermediário 41, 2,2 g, 5,32 mmol) em DCM (30 ml), TFAA (1,128 ml, 7,99 mmol) seguido por TEA (1,113 ml, 7,99 mmol) foram adicionado. A mistura de reação foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente, então uma outra de 150 uL de
- 10 TEA e TFAA foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por 3 horas adicionais. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dividida entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas, e a

camada orgânica foi lavada com solução de carbonato de sódio, água e salmoura, depois secada em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O sólido amarelo leve obtido foi purificado pela fase normal (1 % de MeOH em diclorometano a 3 % de MeOH em diclorometano) para dar 520 mg do produto. MS (ESP): 396 (M+1) para $C_{12}H_{10}BrN_3O$; RMN: 1,07 (t, 3H); 3,11-3,17 (m, 2H); 7,24 (t, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 9,34 (s, 1H)

Intermediário 40

1-(5-Bromo-4-(4-hidróxi-4-(trifluorometil)-4,5-diidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-isopropiluréia

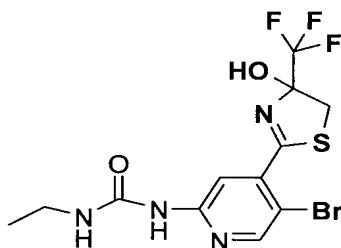


O intermediário 40 foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 39 começando com Intermediário 45 e tratando este com 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona em acetonitrila.

MS (ESP): 410 (M+1) para $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

Intermediário 41

1-(5-Bromo-4-(4-hidróxi-4-(trifluorometil)-4,5-diidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etiluréia

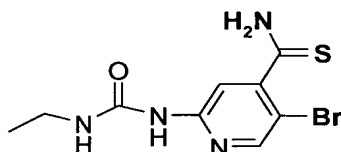


3-Bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,260 ml, 21,77 mmol) foi adicionado a uma mistura de 5-bromo-2-(3-etilureído)piridina-4-carbotioamida (Intermediário 42, 1,1 g, 3,63 mmol) em acetonitrila (25 ml), e

a mistura de reação foi aquecida a 80° C por 4 horas. Após uma solução clara resultada dentro de uma hora, e a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada em sulfato de magnésio, depois concentrada sob pressão reduzida para dar o sólido amarelo leve, que foi purificado pela fase normal de cromatografia de coluna (sílica, 2 % de MeOH em diclorometano a 5 % de MeOH em diclorometano) para dar o composto do título como um sólido branco (470 mg). MS (ESP): 414 (M+1) para C₁₂H₁₂BrF₃N₄O₂S; RMN: 1,06 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,90 (dd, 1H); 7,13 (brs, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 9,41 (s, 1 H).

Intermediário 42

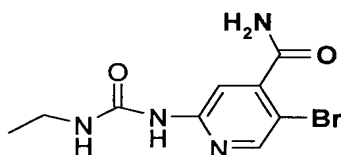
5-Bromo-2-(3-etilureído)piridina-4-carbotioamida



A uma mistura de 5-bromo-2-(3-etilureído)isonicotinamida (Intermediário 43, 1,25 g, 4,35 mmol) em THF (20 ml), foi adicionado o reagente de Lawesson (1,761 g, 4,35 mmol). A mistura de reação foi então aquecida a 70° C durante a noite. O sólido que formou-se foi coletado por filtração e lavado com THF para fornecer 1 g do produto desejado. MS (ESP): 304 (M+1) para C₁₉H₁₁BrN₄OS

Intermediário 43

5-Bromo-2-(3-etilureído)isonicotinamida



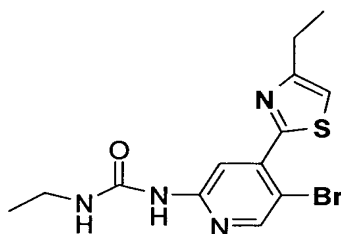
Isocianatoetano (1,122 ml, 14,28 mmol) foi adicionado a uma mistura de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metila (3 g, 12,98 mmol) e clorofórmio (12 ml) em um frasco de microonda, e a mistura de reação foi

aquecida a 110° C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 50 ml de 7N de amônia em MeOH foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi lavado com acetonitrila para dar o composto do título como um sólido branco (3,5 g).

MS (ESP): 287 (M+1) para C₁₉H₁₁BrN₄O₂

Intermediário 44

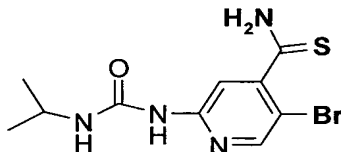
N-[5-Bromo-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etiluréia



A uma mistura de 5-bromo-2-(3-etilureído)piridina-4-carbotioamida (Intermediário 42, 1 g, 3,30 mmol) em etanol (25 ml), 1-bromobutan-2-ona (0,337 ml, 3,30 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 80° C por 4 horas, depois esfriada até a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi lavado com acetonitrila para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (431 mg). MS (ESP): 356(M+1) para C₁₃H₁₅BrN₄OS; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 2,84 (q, 2H); 3,15-3,20 (m, 2H); 7,34 (br s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,36 (s, 1 H).

Intermediário 45

5-Bromo-2-(3-isopropilureído)piridina-4-carbotioamida

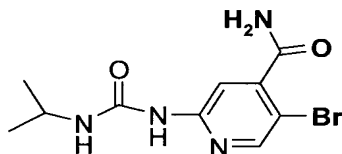


O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 42 começando com Intermediário 46 e reagente de Lawesson em THF.

MS (ESP): 318 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4OS$

Intermediário 46

5-Bromo-2-(3-etilureído)isonicotinamida

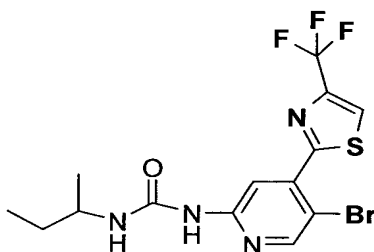


O composto foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 43 começando com 2-amino-5-bromoisonicotinato de metila e 2-isocianatopropano e solução de amônia (7N, MeO H).

MS (ESP): 303 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

Intermediário 47

N-{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}-N'-(sec-butil)uréia

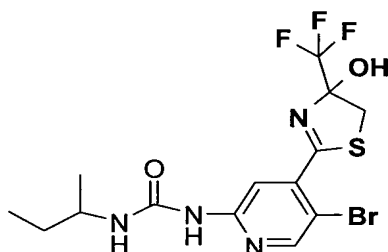


O composto acima foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 31 começando com Intermediário 48 e tratando este com TFAA e TEA.

MS (ESP): 424 (M+1) para $C_{14}H_{14}BrF_3N_4OS$

Intermediário 48

1-(5-Bromo-4-(4-hidróxi-4-(trifluorometil)-4,5-diidrothiazol-2-il)piridin-2-il)-3-sec-butiluréia

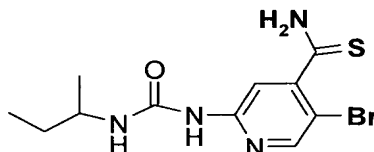


O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 39 começando com Intermediário 49 e 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona em acetonitrila.

MS (ESP): 442 (M+1) para $C_{14}H_{16}BrN_4O_2S$

5 Intermediário 49

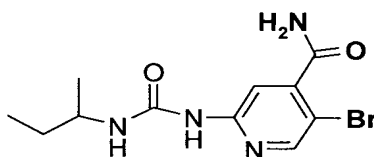
5-Bromo-2-(3-sec-butilureído)piridina-4-carbotioamida



O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 42 começando com Intermediário 50 e reagente de Lawesson em THF. MS (ESP): 332 (M+1) para $C_{11}H_{15}BrN_4OS$

10 Intermediário 50

5-Bromo-2-(3-sec-butilureído)isonicotinamida

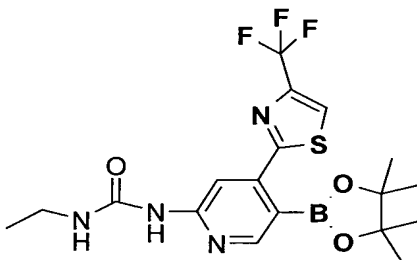


O composto foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 43 começando com 2-amino-5-bromoisonicotinato de metila, 2-isocianatobutano e solução de amônia (7N, MeO H). MS (ESP): 303

15 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

Intermediário 51

1-Etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(4-(trifluorometil) tiazol-2-il)piridin-2-il)uréia

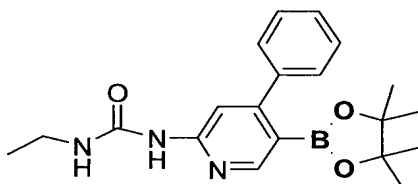


1-(5-bromo-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-3-

etiluréia (200 mg, 0,51 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (386 mg, 1,52 mmol), acetato de potássio (149 mg, 1,52 mmol), e cloridreto de paládio 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (20,72 mg, 0,03 mmol) foram misturados em um frasco de microondas e desgaseificados com argônio. DMSO (4 ml) foi adicionado e a solução foi aquecida a 90° C por 5 horas (banho de óleo). A reação foi dividida entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi combinada com o extrato, então lavada com água e salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada para dar um sólido marrom leve que foi uma mistura do composto do título (35 %), ácido {6-[(etilamino)carbonil]amino}-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il}borônico (25 %) e N-etil-N'-{4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}uréia (25 %) que foi usado sem purificação adicional. MS (ESP): 443 (M+1) para C₁₈H₂₂BF₃N₄O₃S

Intermediário 52

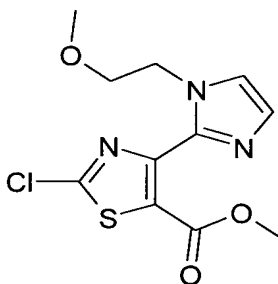
N-Etil-N'-[4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]uréia



O composto foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 51 começando com Intermediário 35. O produto obtido foi uma mistura que foi usado sem purificação adicional. MS (ESP): 368 (M+1) para C₂₀H₂₆BN₃O₃

Intermediário 54

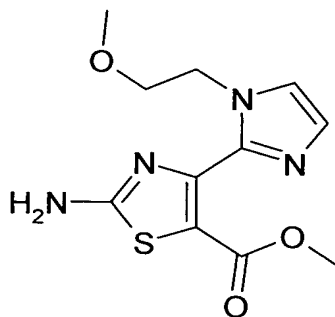
2-cloro-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila



2-amino-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila (Intermediário 55; 0,55 g, 2,2 mmol) foi colocado em suspensão em ácido acético glacial (20 ml) e concentrado por HCl (30 ml). A solução foi esfriada a 0° C e uma solução de nitrito de sódio em água (15 ml) foi adicionado às gotas. Após agitação a 0° C por 10 minutos, a reação foi levemente aquecida em temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A reação foi seguida por LCMS e uma vez completa, uma solução de uréia (0,25 g) em água (10 ml) foi adicionado às gotas. Após agitação em temperatura ambiente por 30 minutos, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado com NaHCO₃ (aquoso) saturado e EtOAc. A extração com EtOAc (3x), secagem com MgSO₄ e a concentração produziu um óleo laranja que foi usado sem purificação (0,20 g). MS (ES) (M+H)⁺: 302 para C₁₁H₁₂ClN₃O₃S; RMN: 3,34 (s, 3 H), 3,62 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,22 (m, 2 H), 7,24 (s, 2 H).

Intermediário 55

2-amino-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila

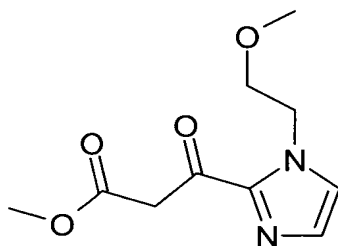


N-Iodosuccinimida (9,3 g, 41 mmol) foi adicionado a uma mistura de 7,52 g (41 mmol) 3-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metila (Intermediário 56) e 7,5 g de resina de Amberlyst-15

em 400 ml de EtOAc seguido pela agitação por 1 hora em temperatura ambiente. A resina foi filtrada e enxaguada com EtOAc. O solvente foi removido a partir do filtrado e o resíduo foi colocado em éter dietílico. O material insolúvel foi filtrado e enxaguado com éter adicional. O solvente foi removido a partir do filtrado e o resíduo foi dissolvido em 200 ml de MeOH antes adicionado 4,7 g (62 mmol) de tiouréia. A mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. Então o solvente foi removido e o resíduo foi colocado em Na₂CO₃ aquoso. O material insolúvel foi coletado pela filtração e bem enxaguado com água. Os sólidos foram secados à vácuo permitindo 4,51 g do composto do título: MS (ES) (M+H)⁺: 283 para C₁₁H₁₄N₄O₃S; RMN: 3,22 (s, 3 H), 3,61 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,32 (m, 2 H), 7,91 (s, 2 H), 8,41 (s, 2 H).

Intermediário 56

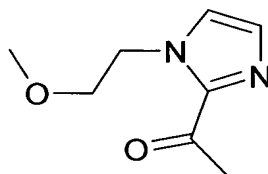
3-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metila



NaH (7,84 g, 196 mmol de uma dispersão de 60 % em óleo) foi adicionado às gotas a uma solução de 6,18 g (Intermediário 57, 34,5 mmol) de 1-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]etanona em 100 ml de dimetilcarbonato. A mistura foi aquecida a 90° C por 2 horas formando uma pasta de espessura. Após o esfriamento em temperatura ambiente, a mistura foi levemente transferida por 1N de HCl em gelo. A mistura foi conduzida por cerca do pH 7 com NaHCO₃, então saturada com NaCl e extraída 4 vezes com EtOAc. O EtOAc foi secado em MgSO₄, depois concentrada para dar um óleo que foi cromatografado em sílica gel (100 % de DCM seguido pela eluição de gradiente a 50 % de EtOAc em DCM) para produzir o composto do título. MS (ES) (M+H)⁺: 227 para C₁₀H₁₄N₂O₄; RMN: 3,18 (s, 3 H), 3,61 (m, 5 H), 4,07 (s, 2 H), 4,52 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H).

Intermediário 57

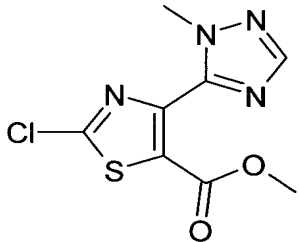
1-[1-(2-Metoxietil)-1H-imidazol-2-il]etanona



Uma solução de 30 ml (75 mmol) de 2,5 M de n-butil-lítio em hexanos foi adicionado levemente a uma solução de 8,48 g (61,3 mmol) 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol (WO 2003055876 A1) em 200 ml de THF esfriado em um banho de acetona-gelo seco. Após agitação 1 hora, 8 ml (75 mmol) de N-metoxi-N-metilacetamida foi adicionado rapidamente, e a solução foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após resfriar bruscamente com NH₄Cl aquoso, a mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em MgSO₄ anidro, e concentradas para dar um óleo que foi cromatografado em sílica gel (100 % DCM seguido pela eluição gradiente a 50 % de EtOAc em DCM). O composto do título (8,5 g) foi obtido como um óleo móvel. MS (ES) (M+H)⁺: 169 para C₈H₁₂CN₂O₂; RMN: 2,69 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,71 (m, 2 H), 4,61 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H).

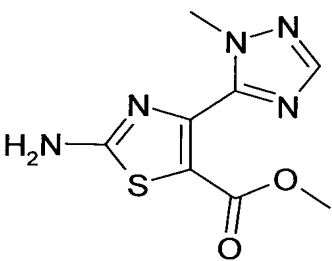
Intermediário 58

O seguinte composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Intermediário 54.

Int	Composto	Dados	SM
58	2-cloro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 259 para C ₈ H ₇ ClN ₄ O ₂ S RMN: 3,92 (s, 6 H), 8,04 (s, 1 H).	Intermediário 59

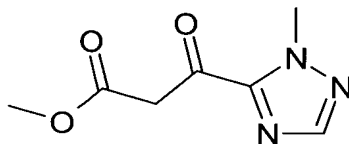
Intermediário 59

O seguinte Intermediário foi sintetizado como descritos pelos Intermediário 55.

Int	Composto	Dados	SM
59	2-amino-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 240 para C ₈ H ₉ N ₅ O ₂ S RMN: 3,61 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H).	Intermediário 60

Intermediário 60

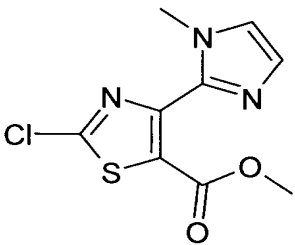
- 5 3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxopropanoato de metila



- NaH (7,84 g, 196 mmol de uma dispersão de 60 % em óleo) foi adicionado às gotas a uma solução de 6,18 g (34,5 mmol) de 1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanona (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. Chem. Pharm. Bull. (1993), 41(7), 1226-31) em 10 100 ml de dimetilcarbonato. A mistura foi aquecida a 90° C por 2 horas formando uma pasta de espessura. Após o esfriamento em temperatura ambiente, a mistura foi levemente transferida por 1N de HCl em gelo. A mistura foi conduzida a cerca de pH 7 com NaHCO₃, então saturada com NaCl e extraída 4 vezes com EtOAc. As camadas EtOAc combinadas foram 15 secadas em MgSO₄ anidro, depois concentrada para dar um óleo que foi cromatografado em sílica gel (100 % de DCM seguido pela eluição gradiente por 50 % de EtOAc em DCM). O composto do título (5,3 g) foi obtido como um óleo. RMN: 3,78 (s, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 7,94 (s, 1 H).

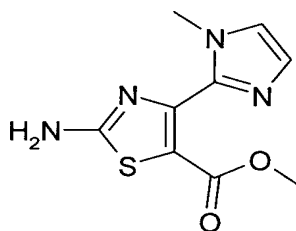
Intermediário 60

O seguinte composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Intermediário 54.

Int	Composto	Dados	SM
61	2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 258 para C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ S RMN: 3,73 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H).	Intermediário 62

Intermediário 62

2-amino-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila

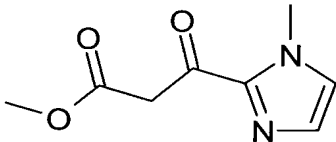


- 5 N-Iodosuccinimida (9,3 g, 41 mmol) foi adicionado a uma mistura de 7,52 g (41 mmol) 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metila (Intermediário 63) e 7,5 g de resina de Amberlyst-15 em 400 ml de EtOAc seguido pela agitação por 1 hora em temperatura ambiente. A resina foi filtrada e enxaguada com EtOAc. O solvente foi removido a partir do
- 10 filtrado e o resíduo foi colocado em éter dietílico. O material insolúvel foi filtrados e enxaguado com éter adicional. O solvente foi removido a partir do filtrado e o resíduo foi dissolvido em 200 ml de MeOH antes da adição de 4,7 g (62 mmol) tiouréia. A mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora, então o solvente foi removido e o resíduo foi colocado em Na₂CO₃ aquoso. O material
- 15 insolúvel foi coletado por filtração e bem enxaguado com água. Os sólidos foram secados à vácuo permitindo 4,51 g do composto do título: MS (ES)

(M+H)⁺: 239 para C₉H₁₀N₄O₂S; RMN: 3,48 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,98 (s, 2 H).

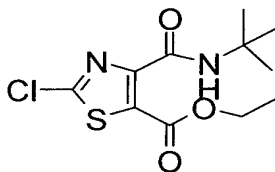
Intermediário 63

O seguinte composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Intermediário 54.

Int	Composto	Dados	SM
63	3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metila 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 183 para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ .	1-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)etanona (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R. A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E., Synth. Comm. (1990), 20(3), 321-31).

Intermediário 64

4-[(terc-butilamino)carbonil]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila

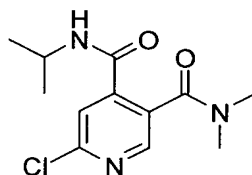


O composto do título foi sintetizado por um método análogo à síntese do Intermediário 4 começando com Intermediário 6 e n-butilamina.

MS (ESP): 291 (M+1) para C₁₁H₁₅ClN₂O₃S; RMN (CDCl₃): 1,36 (t, 3H); 4,38 (q, 2H); 7,48 (s, 1 H).

Intermediário 65

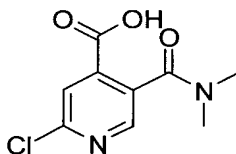
Ácido 6-Cloro-piridina-3,4-dicarboxílico 3-dimetilamida 4-isopropilamida



A uma solução agitada de ácido 2-cloro-5-dimetilcarbamoil-isonicotínico (Intermediário 66, 0,15 g, 0,65 mmoles) em tetraidrofurano seco (5 ml) foi adicionado HOBT (0,2 g, 1,31 mM), N-metil morfolina (0,216 ml, 1,97 mmoles), isopropilamina (0,0556 ml, 0,65 mmoles) e EDC (0,25 g, 1,31 mmoles), e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após a finalização da reação, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (10 ml) e lavada com água (10 ml), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 2N de ácido clorídrico (1 x 10 ml), solução de bicarbonato de sódio (2 x 20 ml), e salmoura (1x 10 ml) respectivamente, depois secado em MgSO_4 , depois concentrado para produzir 0,15 g (82,2 %) do composto do título. MS (APCI): 270 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$; RMN: 1,22 (d, 6 H), δ 2,8 (s, 3 H), δ 3,1 (s, 3 H), δ 4,19 (m, 1 H), δ 7,66 (s, 1 H), δ 8,3 (s, 1 H).

Intermediário 66

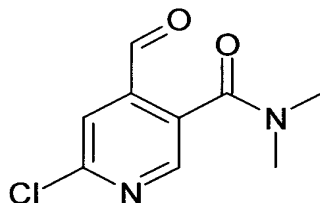
15 Ácido 2-Cloro-5-dimetilcarbamoil-isonicotínico



Ácido fórmico (0,628 ml, 16,5 mmoles) e 30 % de óxido por hidrogênio (1,87 ml, 16,5 mmoles) foram adicionados por 6-cloro-4-formil-N,N-dimetil-nicotinamida (Intermediário 67, 0,7 g. 3,3 mmoles), e a solução foi mantida a 4° C por 4 dias. O precipitado foi filtrado e lavado com água fria. O sólido foi aquecido por refluxo em tolueno então coletado pela filtração (2 x 25 ml) para produzir 0,28 g (35,89 %) do composto do título como um sólido amarelo pálido. MS (APCI): 229 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$; RMN: 2,76 (s, 3 H), δ 2,97 (s, 3 H), δ 7,84 (s, 1 H), δ 8,47 (s, 1 H).

Intermediário 67

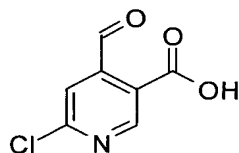
6-Cloro-4-formil-N,N-dimetil-nicotinamida



A um ácido 6-cloro-4-formil-nicotínico (Intermediário 68, 4,0 g 21,5 mM) foi adicionado cloreto de tionila (20 ml), e a solução foi submetida a refluxo novamente por 1 ½ hora a 80° C. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O clorofórmio (50 ml) foi adicionado e então lavado com solução de bicarbonato de sódio (2 x 50 ml). A camada orgânica foi secada e concentrada. Ao resíduo de diclorometano seco (30 ml) foi adicionado e a esta 2,6-lutidina (2,67 ml, 21,5 mM) e 2M de solução de N,N dimetilamina foi adicionada e submetida a refluxo novamente por 2 horas. Após a finalização da reação, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 ml), água (50 ml) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 2N de ácido clorídrico (1 x 50 ml), solução de bicarbonato (1 x 50 ml) e secada, concentrada para produzir 4,1 g (89,7 %) do composto do título como um xarope marrom com espessura. RMN (CDCl₃): δ 2,92 (s, 3 H), δ 3,19 (s, 3H) δ 7,78 (s, 1 H), δ 8,51 (s, 1 H), δ 10,07 (s, 1 H).

Intermediário 68

Ácido 6-Cloro-4-formil-nicotínico

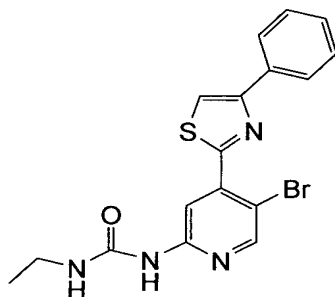


A uma solução agitada de tetrametilpiperidina (6,89 ml, 40,8 mM) em tetraidrofurano seco (20 ml), n-butil lítio (36,5 ml, 1,12 ml, 40,8 mM) foi adicionado às gotas a -78° C por 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78° C por 30 minutos e a -50° C por 30 minutos. O ácido 6-Cloro nicotínico (1,6 g, 10,2 mM) dissolvido em tetraidrofurano seco (10 ml) foi

adicionado às gotas à mistura de reação acima por 15 minutos a -78°C . A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos e a -50°C por 30 minutos. A dimetil formamida seca (5 ml) foi adicionada às gotas a -78°C por 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos e a -50°C por 30 minutos. Após a completa reação, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com 2N de clorídrico (30 ml) extraído com acetato de etila (2 x 150 ml). A camada orgânica secada em anidro MgSO_4 , então concentrada. O concentrado foi submetido à cromatografia de coluna, e o produto foi eluído com 15 % de acetato de etila em éter de petróleo para obter 1,01 g (53,19 %) do composto do título. MS (APCI): 186 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$; RMN CD_3OD): δ 6,18 (s, 1 H), δ 7,75 (s, 1 H), δ 8,74 (s, 1 H).

Intermediário 69

N-[5-bromo-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etiluréia

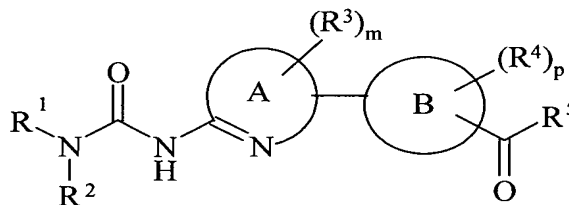


A uma mistura de 5-bromo-2-(3-etilureído)piridina-4-carbotioamida (Intermediário 42, 0,146 g, 0,48 mmol) em acetonitrila (3 ml), 2-bromo-1-feniletanona (0,105 g, 0,53 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 80° por 16 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi filtrado e lavado com acetonitrila para produzir 164 mg do composto do título como um sólido branco amarelado.

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 403, 405 para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1,08 (t, 3 H), 3,04-3,28 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,50 (t, 2 H), 8,02-8,10 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I):



em que:

R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} ou cicloalquila C_{3-6} ; em que R^1 pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R^6 ;

R^2 é selecionado de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; em que uma dita alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, nitro e amino;

ou R^1 e R^2 junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico; em que o dito anel heterocíclico pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R^7 e em que se o dito anel heterocíclico contiver uma porção de $-NH-$ que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^8 ;

R^3 e R^4 são substituintes em carbono e são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alcóxi C_{1-6} , alcanoíla C_{1-6} , alcanoilóxi C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})amino, N,N-(alquila C_{1-6})₂amino, alcanoil amino C_{1-6} , N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂carbamoíla, N-(alcóxi C_{1-6})carbamoíla, N,N-(alcóxi C_{1-6})₂carbamoíla, alquila $C_{1-6}S(O)_a$ em que a é 0 a 2, alcóxi carbonil C_{1-6} , alcóxi carbonil C_{1-6} amino, N-(alquila C_{1-6})sulfamoíla, N,N-(alquila C_{1-6})₂sulfamoíla, alquil sulfonilamino C_{1-6} , carbociclil- R^9 - ou

heterociclil-R¹⁰-; em que R³ e R⁴ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹¹; e em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹²;

5 m é 0, 1, ou 2; em que os valores de R^3 podem ser os mesmos ou diferentes;

p é 0, 1, ou 2; em que os valores de R^4 podem ser os mesmos ou diferentes;

o anel A é um nitrogênio contendo grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros; em que o nitrogênio tirado é =N- e é orto ao grupo $R^1R^2NC(O)NH$ da fórmula (I); e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção de -NH- aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{13} ;

anel B é carbociclila ou heterociclila; em que, se a dita
15 heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser
opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁴;

R⁵ é selecionado de hidróxi, alcóxi C₁₋₆, -N(R¹⁵)(R¹⁶) e um nitrogênio ligado por heterociclila; em que o dito alcóxi C₁₋₆ pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹⁷; e em que se o dito nitrogênio ligado por heterociclila contém uma porção de -NH- que o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁸;

R⁶, R⁷, R¹¹ e R¹⁷ são substituintes em carbono e são cada um independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, alcóxi C₁₋₆, alcanóíla C₁₋₆, alcanoilóxi C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆)amino, N,N-(alquila C₁₋₆)₂amino, alcanoil amino C₁₋₆, N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)₂carbamoíla, alquila C₁₋₆S(O)_a em que a é 0 a 2, alcóxi carbonil C₁₋₆, alcóxi carbonil C₁₋₆amino, N-(alquila C₁₋₆)sulfamoíla,

N,N-(alquila C₁₋₆)₂sulfamoíla, alquil sulfonilamino C₁₋₆, carbociclila ou heterociclila; em que R⁶, R⁷, R¹¹ e R¹⁷ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R¹⁹; e em que se a dita heterociclila contém uma porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser

5 opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²⁰;

R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alcanoíla C₁₋₆, carbociclila ou heterociclila; em que R¹⁵ e R¹⁶ independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R²¹; e em que se a dita heterociclila contém uma

10 porção de -NH-, aquele nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R²²;

R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ e R²² são independentemente selecionados de alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, alcanoíla C₁₋₆, alquil sulfonil C₁₋₆, alcóxi carbonil C₁₋₆, carbamoíla, N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla,

15 N,N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, benzila, benziloxicarbonil, benzoila e fenilsulfonila; em que R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ e R²² independentemente um do outro pode ser opcionalmente substituído em carbono por um ou mais R²³;

R⁹ e R¹⁰ são independente selecionado de uma ligação direta, -O-, -N(R²⁴)-, -C(O)-, -N(R²⁵)C(O)-, -C(O)N(R²⁶)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁷)- ou

20 -N(R²⁸)SO₂-; em que R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ e R²⁸ são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C₁₋₆ e s é 0 a 2; e

R¹⁹, R²¹ e R²³ são independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometil, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, metila, etila, metóxi, etóxi, acetila, acetóxi,

25 metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla, N-metil-N-etilcarbamoíla, metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila, etilsulfonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, N-metilsulfamoíla, N-etilsulfamoíla, N,N-dimetilsulfamoíla,

N,N-dietilsulfamoíla ou N-metil-N-etilsulfamoíla;

contanto que:

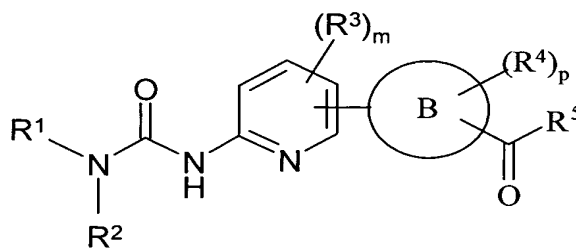
- a) o dito composto não é (i) éster etílico do ácido 5-[2-
 5 [[(etilamino)carbonil]amino]piridin-4-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-
 carboxílico; (ii) 4-[2-[[[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]amino]-4-tiazolil]-
 metil éster do ácido benzóico; (iii) ácido 4-((4E)-4-{[5-(dimetilamino)-2-
 tienil]metileno}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-5-oxo-4,5-diidro-1H-
 pirazol-1-il)benzóico; ou (iv) ácido 5-((4E)-4-{[5-(dietilamino)-2-
 furil]metileno}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-5-oxo-4,5-diidro-1H-
 10 pirazol-1-il)isofáltico;

b) quando o anel A é uma tiazolila, R¹ não é uma alquila C₁₋₆
 que é substituída com um heterociclo substituído opcionalmente ou um N-
 (alquila C₁₋₆)carbamoíla opcionalmente substituído; e

c) quando o anel A é uma tiazolila, R⁵ não é morfolino.

- 15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que o anel A é selecionado do grupo que consiste de piridila,
 pirimidinila, e tiazolila.

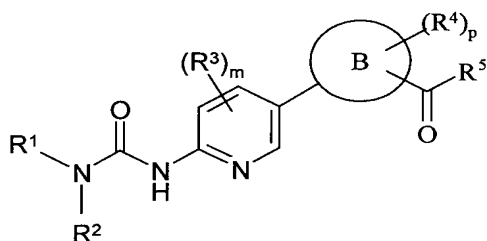
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que o dito composto da fórmula (I) é um composto de acordo
 20 com a fórmula (XIV):



(XIV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

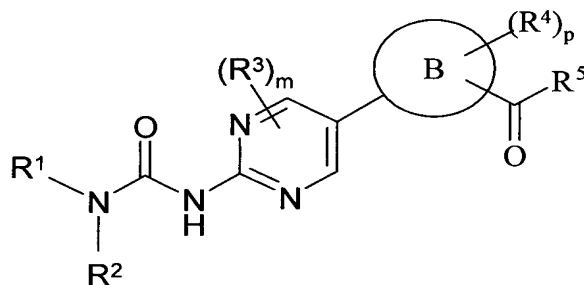
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que o dito composto da fórmula (I) é um composto de acordo
 25 com a fórmula (XV):



(XV)

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

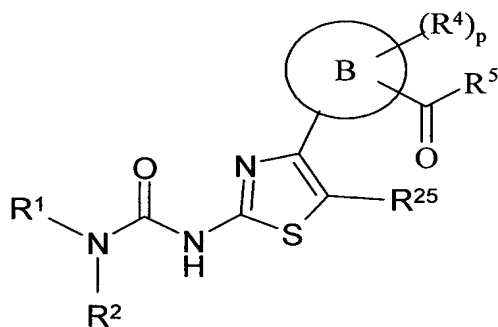
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto da fórmula (I) é um composto de acordo com a fórmula (XVI):



(XVI)

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto da fórmula (I) é um composto de acordo com a fórmula (XVII):



(XVII)

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R²⁵ é hidrogênio ou R³.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, caracterizado pelo fato de que o anel B é selecionado do grupo que consiste de tiazolila, piridila, 1,3-benzotiazolila, fenila, imidazo[1,2-a]piridinila, 4-oxo-1H-quinolinila, e 2-oxo-1H-piridila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7, caracterizado pelo fato de que m é 0.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7, caracterizado pelo fato de que m é 1.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado do grupo que consiste de piridila, fenila e tiazolila, em que a piridila, fenila ou tiazolila podem ser opcionalmente substituídos em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} .

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7, caracterizado pelo fato de que m é 2.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^3 , para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de piridila, fenila, e tiazolila, em que a piridila, fenila ou tiazolila podem ser opcionalmente substituídas em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} .

13. Composto de acordo com as reivindicações 10 ou 12, caracterizado pelo fato de que R^{11} , para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de um halo, uma alquila C_{1-4} , e uma haloalquila C_{1-4} .

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que p é 0.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que p é 1.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado do grupo que consiste de carbamoíla, um N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, um N,N-(alquila C_{1-6})carbamoíla, um alcóxi carbonil

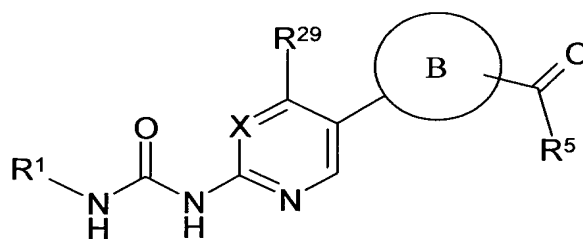
C₁₋₆, carbóxi, oxo, hidróxi, uma alquila C₁₋₆, uma alcanoíla C₁₋₆, um N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla, uma imidazolila, e um 1H-1,2,4-triazolila, em que o N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, alcóxi carbonil C₁₋₆, alquila C₁₋₆, alcanoíla C₁₋₆, N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla, imidazolila, e 1H-1,2,4-triazolila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R¹¹; e em que o hidrogênio do –NH– da imidazolila e 1H-1,2,4-triazolila opcionalmente pode ser substituída com R¹².

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 até 13, caracterizado pelo fato de que p é 2.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R⁴, para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de carbamoíla, um N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, um N,N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, um alcóxi carbonil C₁₋₆, carbóxi, oxo, hidróxi, uma alquila C₁₋₆, uma alcanoíla C₁₋₆, uma N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla, uma imidazolila, e um 1H-1,2,4-triazolila, em que o N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, N,N-(alquila C₁₋₆)carbamoíla, alcóxi carbonil C₁₋₆, alquila C₁₋₆, alcanoíla C₁₋₆, N-(alcóxi C₁₋₆)carbamoíla, imidazolila, e 1H-1,2,4-triazolila pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R¹¹; e em que o hidrogênio de –NH– da imidazolila e 1H-1,2,4-triazolila opcionalmente pode ser substituído com R¹².

19. Composto de acordo com as reivindicações 16 ou 18, caracterizado pelo fato de que R¹¹, para cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo que consiste de uma alquila C₁₋₄, um alcóxi C₁₋₄, e um alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄; e R¹², para cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila C₁₋₄ e um alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o dito composto é um composto de acordo com a fórmula (XVIII):



(XVIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é CH ou N; e

5 R^{29} é uma arila de 6 membros ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros, em que a arila ou heteroarila é opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} ; e em que se a heteroarila compreende uma porção de $-NH-$ o hidrogênio pode ser opcionalmente substituído com um grupo selecionado de R^8 .

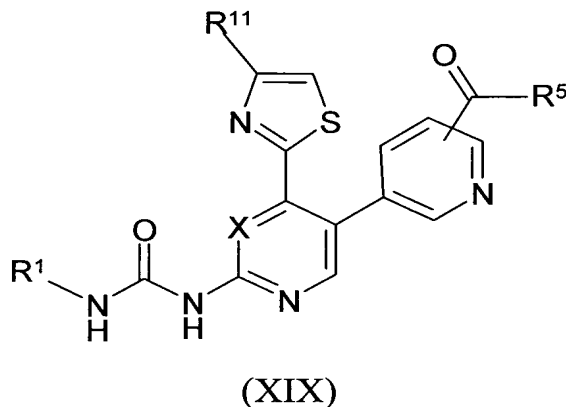
10 21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o anel B é selecionado do grupo que consiste de fenila, piridila e tiazolila.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidróxi, amino, um alcóxi C_{1-4} , um N-(alquila C_{1-4})amino, um N,N-(alquila C_{1-4})amino, ou um N-(cicloalquila C_{3-6})amino, em que o alcóxi C_{1-4} é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{17} ; e em que N-(alquila C_{1-4})amino, N,N-(alquila C_{1-4})amino, ou N-(cicloalquila C_{3-6})amino pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{21} .

20 23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 22, caracterizado pelo fato de que R^{29} é selecionado do grupo que consiste de piridila, tiazolila e fenila, em que a piridila, tiazolila ou fenila podem ser opcionalmente substituídas em um ou mais átomos de carbono com um ou mais R^{11} .

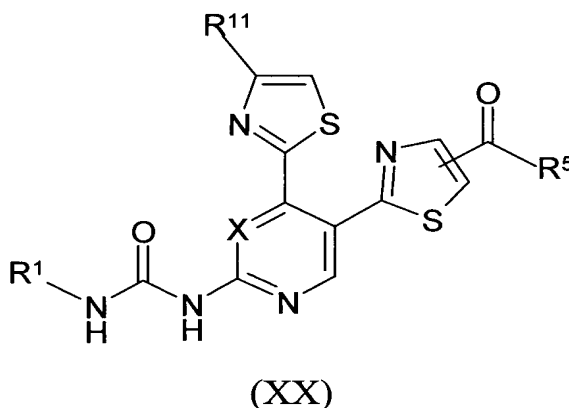
25 24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado

pelo fato de que o dito composto é um composto de acordo com a fórmula (XIX):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 5 25. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o dito composto é um composto de acordo com a fórmula (XX):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 10 26. Composto de acordo com a reivindicação 23, 24, ou 25, caracterizado pelo fato de que R¹¹ é um halo, uma alquila C₁₋₄, ou uma haloalquila C₁₋₄.

- 15 27. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável.

28. Método de inibição da girase bacteriana de DNA e/ou

topoisomerase IV bacteriana em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao animal em uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

29. Método de produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende uma administração ao animal em uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30. Método de tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente em necessidade deste, caracterizado pelo fato de que uma administração ao animal em uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é selecionada do grupo que consiste de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário e infecções causadas pela bactéria resistente à droga tal como *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina.

32. Método de qualquer uma das reivindicações de 28 a 31, caracterizado pelo fato de que o animal de sangue quente é um humano.

33. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente.

34. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso na inibição da girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV em um animal de sangue quente.

35. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso do tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente.

36. Uso de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é selecionada do grupo que consiste de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *Enterococci* resistente à vancomicina.

37. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 33 a 36, caracterizado pelo fato de que o animal de sangue de quente é um humano.

38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso na produção de um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente.

39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado

pelo fato de que é para o uso na inibição da girase bacteriana de DNA e/ou topoisomerase IV em um animal de sangue quente.

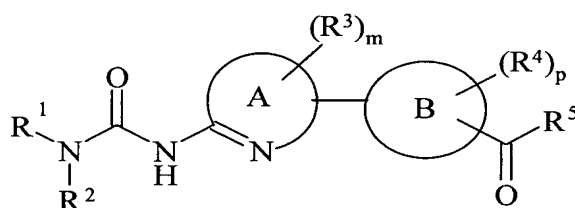
40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento de uma infecção bacteriana em um animal de sangue quente.

41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso no tratamento de pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital, infecções de pele e das estruturas da pele, exacerbação aguda de bronquite crônica, sinusite aguda, meio de otite aguda, sepse relacionada ao catéter, neutropenia febril, osteomielite, endocardite, infecções do trato urinário, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina ou *Enterococci* resistente à vancomicina.

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE INIBIÇÃO DA GIRASE BACTERIANA DE DNA E/OU TOPOISOMERASE IV BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, DE PRODUÇÃO DE UM EFEITO ANTIBACTERIANO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE E DE TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

Os compostos da fórmula (I)



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo são descritos. Os processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo estes, seu uso como medicamentos e seu uso no tratamento de infecções bacterianas são também descritos.