



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

(11) PI 0410037-9 B1

(22) Data do Depósito: 30/04/2004

(45) Data de Concessão: 16/01/2018



(54) Título: INIBIDORES DE FOSFATIDILINOSITOL 3-CINASE, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; C07D 417/14; A61K 31/506; A61K 31/4436; A61P 29/00; A61P 9/10; A61P 3/04; A61P 11/06; A61P 19/02

(30) Prioridade Unionista: 02/05/2003 GB 03 10234.0

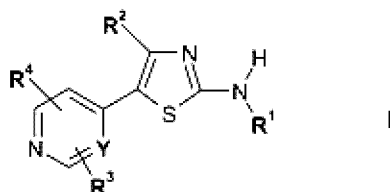
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): IAN BRUCE; BARBARA VALADE; JUDY HAYLER; EMMA BUDD; BERNARD CUENOUD; THOMAS HUGO KELLER; GAYNOR ELIZABETH PILGRIM; NICOLA PRESS; DARREN MARK LE GRAND; CATHY RITCHIE

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE FOSFATIDILINOSITOL 3-CINASE, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sua preparação e seu uso como produtos farmacêuticos.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece composto de fórmula I



em forma livre ou de sal, em que

R² é C₁-C₈-alquilcarbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, nitrila, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R¹ é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R³ é aminocarbonila opcionalmente substituída por um C₃-C₁₅-carbocíclico ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R⁴ é -CO-NR^xR^y, onde R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados formam um anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R⁵ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila ou C₃-C₈-cicloalquilaminocarbonila em cada caso opcionalmente substituída no grupo de alquila por halo, hidróxi, ciano, nitrila, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcóxi substituído por hidróxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-

- C₈-alquil)amino-carbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi,
- 5 ou R¹ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila ou C₃-C₈-cicloalquilaminocarbonila em cada caso opcionalmente substituída por aminocarbonila opcionalmente substituída por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,
- 10 ou R¹ é hidrogênio;
R² é C₁-C₈-alquila;
Y é carbono ou nitrogênio; e
quando R¹ for C₁-C₈-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então
- R³ é halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, carbóxi-C₁-C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros
- 15 tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino,
- e R⁴ é hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, carbóxi-C₁-C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel
- 20 selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino,
- 25
- 30

de outro modo R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquilsulfanila, C₁-C₈-alquilsulfinila, C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-acilamino, aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, carbóxi-C₁-C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquil)amino cada um sendo opcionalmente substituído por amino, hidróxi, di(C₁-C₈-alquil)amino ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Os termos usados no relatório descritivo possuem os seguintes significados:

"Opcionalmente substituído" como aqui usado significa que o grupo referido pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais listados daqui em diante.

"Aminocarbonila" como aqui usado significa amino ligado através do átomo de nitrogênio a um grupo de carbonila.

"Halogênio" ou "halo" como aqui usado pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo; preferivelmente é flúor ou cloro.

"C₁-C₈-alquila" como aqui usado significa alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 8 átomos de carbono. Preferivelmente, a C₁-C₈-alquila é C₁-C₄-alquila.

"Grupo C₃-C₁₅-carbocíclico" como aqui usado significa um grupo carbocíclico tendo de 3 a 15 átomos de carbono do anel, por exemplo um grupo monocíclico, ou cicloalifático, tal como uma C₃-C₈-cicloalquila, por exemplo ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou ciclooctila, ou aromático tal como

- fenila, ou um grupo bicíclico tal como biciclooctila, biciclonoftala incluindo indanila e indenila, e biciclodecila incluindo naftila. Preferivelmente o grupo C₃-C₁₅-carbocíclico é um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, por exemplo ciclopropila, fenila ou naftila. O grupo C₃-C₁₅-carbocíclico pode ser substituído ou não
- 5 substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, amina, nitro, carbóxi, C₁-C₈-alquila, halo-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico e um grupo heterocíclico de 5 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre.
- 10 "C₃-C₈-cicloalquila" como aqui usado significa cicloalquila tendo de 3 a 8 átomos de carbono do anel, por exemplo um grupo monocíclico tal como uma ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou ciclooctila, qualquer uma das quais pode ser substituída por um ou mais, geralmente um ou dois, grupos de C₁-C₄-alquila, ou um grupo bicíclico tal
- 15 como bicicloheptila ou biciclooctila. Preferivelmente, "C₃-C₈-cicloalquila" é C₃-C₅-cicloalquila isto é ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila.
- "C₁-C₈-alquilsulfanila" (ou "C₁-C₈-alquiltio") como aqui usado significa C₁-C₈-alquila como mais acima definido ligada a -S-. Preferivelmente C₁-C₈-alquilsulfanila é C₁-C₄-alquilsulfanila, especialmente metilsulfanila.
- 20 "C₁-C₈-alquilsulfonila" como aqui usado significa C₁-C₈-alquila como mais acima definido ligada a -S(=O)-. Preferivelmente C₁-C₈-alquilsulfonila é C₁-C₄-alquilsulfonila, especialmente metilsulfonila.
- "C₁-C₈-alquilsulfonila" como aqui usado significa C₁-C₈-alquila como mais acima definido ligada a -SO₂-. Preferivelmente C₁-C₈-alquilsulfonila é C₁-C₄-alquilsulfonila, especialmente metilsulfonila".
- 25 "C₁-C₈-alcóxi" como aqui usado significa alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 8 átomos de carbono. Preferivelmente, C₁-C₈-alcóxi é C₁-C₄-alcóxi.
- "C₁-C₈-haloalquila" como aqui usado significa C₁-C₈-alquila como mais acima definido substituída por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente
- 30 um, dois ou três átomos de halogênio, preferivelmente átomos de flúor ou cloro. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalquila é C₁-C₄-alquila substituída por um,

dois ou três átomos de flúor ou cloro.

"Amino-C₁-C₈-alquila" e "amino-C₁-C₈-alcóxi" como aqui usados significam amino ligado por um átomo de nitrogênio à C₁-C₈-alquila ou C₁-C₈-alcóxi respectivamente como mais acima definido. Preferivelmente, amino-C₁-C₈-alquila e amino-C₁-C₈-alcóxi são respectivamente amino-C₁-C₄-alquila e amino-C₁-C₄-alcóxi.

"Carbóxi-C₁-C₈-alquila" e "carbóxi-C₁-C₈-alcóxi" como aqui usados significam carbóxi ligado por um átomo de carbono à C₁-C₈-alquila ou C₁-C₈-alcóxi respectivamente como mais acima definido. Preferivelmente, carbóxi-C₁-C₈-alquila e carbóxi-C₁-C₈-alcóxi são respectivamente carbóxi-C₁-C₄-alquila e carbóxi-C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-alquilcarbonila", "C₁-C₈-alcoxycarbonila" e "C₁-C₈-haloalquilcarbonila" como aqui usados significam C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi ou C₁-C₈-haloalquila respectivamente como mais acima definidos ligados por um átomo de carbono a um grupo de carbonila. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila e C₁-C₈-haloalquilcarbonila são respectivamente C₁-C₄-alquilcarbonila, C₁-C₄-alcoxycarbonila e C₁-C₄-haloalquil-carbonila.

"C₁-C₈-alquilamino", "di(C₁-C₈-alquil)amino" e "C₃-C₈-cicloalquilamino" como aqui usado significam C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi e C₃-C₈-cicloalquila respectivamente como mais acima definidos ligados por um átomo de carbono a um grupo de amino. Os grupos de C₁-C₈-alquila em di(C₁-C₈-alquila)-amino podem ser os mesmos ou diferentes. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino e C₃-C₈-cicloalquilamino são respectivamente C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino e C₃-C₅-cicloalquilamino.

"C₁-C₈-alquilaminocarbonila", "di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila" e "C₃-C₈-cicloalquilamino-carbonila" como aqui usados significam C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino e C₃-C₈-cicloalquilamino respectivamente como mais acima definido ligados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo de carbonila. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquila)-aminocarbonila e C₃-C₈-cicloalquilaminocarbonila são respectivamente C₁-C₄-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₄-alquila)-

aminocarbonila e C₃-C₅-cicloalquilaminocarbonila.

"di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila" e "di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi" como aqui usados significam di(C₁-C₈-alquil)amino como mais acima definido ligados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um C₁-
 5 C₈-alquila ou um grupo de C₁-C₈-alcóxi respectivamente. Preferivelmente, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila e di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi são respectivamente di(C₁-C₄-alquil)amino-C₁-C₄-alquil e di(C₁-C₄-alquil)amino-C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-acilamino" como aqui usado significa amino substituído por C₁-C₈-
 10 alquilcarbonila como mais acima definido. Preferivelmente C₁-C₈-acilamino é C₁-C₄-acilamino, especialmente acetilamino.

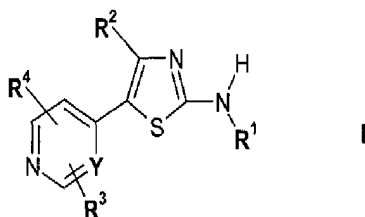
"Anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre" como aqui usado pode ser, por exemplo, furano, pirrol,
 15 pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, triazina, oxazina ou tiazol. Os anéis heterocíclicos preferidos incluem piperazina, pirrolidina, morfolina, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, piridina, piperidina,
 20 pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol e azetidina. O anel heterocíclico de 5 ou 6 membros pode ser não substituído ou substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilsulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilcarbonila e C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituídos por aminocarbonila. Os substituintes
 25 especialmente preferidos incluem halo, oxo, hidróxi, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquilsulfonila, C₁-C₄-alquilcarbonila e aminocarbonila.

"Anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre" como aqui usado pode ser, por exemplo, azetidina,
 30 pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina ou tetrahydroimidazo-piridina. O anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros é preferivelmente um anel N-heterocíclico de 5 a 9 membros. Os anéis N-

heterocíclicos de 5 a 12 membros preferidos incluem pirrolidina, morfolina e tetrahydro-imidazo-piridina. O anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros pode ser não substituído ou substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C₁-C₈-alquilcarbonila, -SO₂-CH₃, e C₁-C₈-alquila ou C₁-C₈-alcóxi em cada caso opcionalmente substituído por carbóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alcóxi-carbonila, ou C₁-C₅-alquilaminocarbonila ou di(C₁-C₄-alquil)aminocarbonila em cada caso sendo opcionalmente substituído por hidróxi. Os substituintes especialmente preferidos incluem hidróxi, -SO₂-CH₃ e aminocarbonila.

Em todo este relatório descritivo e nas reivindicações que seguem, a não ser que o contexto exija de outra maneira, a palavra "compreendem", ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", será compreendida por implicar a inclusão de um número inteiro mencionado ou intervalo ou grupo de números inteiros ou intervalos, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou intervalo ou grupo de números inteiros ou intervalos.

Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula I



na forma livre ou de sal, em que

R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é aminocarbonila opcionalmente substituída por um C₃-C₁₅-carbocíclico ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

- 5 ou R¹ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila ou C₃-C₈-cicloalquilaminocarbonila em cada caso opcionalmente substituída no grupo de alquila por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6
- 10 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R² é C₁-C₃-alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

quando R¹ for C₁-C₈-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então

- 15 R³ é [não hidrogênio] halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, carbóxi-C₁-
- 20 C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino,
- 25 e R⁴ é hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, carbóxi-C₁-
- 30 C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-

C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino,
 de outro modo R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio, halo,
 hidróxi, ciano, amina, carbóxi, -SO₂NH₂, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila,
 5 amino-C₁-C₈-alquila, amino-C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-
 C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-
 alquila, di(C₁-C₈-alquil)amino-C₁-C₈-alcóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-
 alcoxicarbonila, carbóxi-C₁-C₈-alquila, carbóxi-C₁-C₈-alcóxi, um C₃-C₁₅-
 carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais
 10 heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio,
 nitrogênio e enxofre, C₁-C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi
 ou di(C₁-C₈-alquil)amino.

Os compostos preferidos da presente invenção incluem os
 compostos de fórmula I na forma livre ou de sal, em que

15 R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonila opcionalmente substituída por di(C₁-C₈-
 alquil)amino, C₁-C₈-alquilcarbonila ou C₁-C₈-alcoxicarbonila,
 ou R¹ é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais
 heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio,
 nitrogênio e enxofre,
 20 ou R¹ é -CO-NR^xR^y, onde R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles
 são ligado formam um anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros
 opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do
 grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,
 ou R¹ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída no grupo de
 25 alquila por hidróxi, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcóxi substituído por hidróxi, di(C₁-C₈-
 alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)amino-carbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um anel
 heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel
 selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-
 C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi,
 30 ou R¹ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por
 aminocarbonila opcionalmente substituída por um anel heterocíclico de 5 ou
 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo

consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é hidrogênio;

R² é C₁-C₃-alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

- 5 quando R¹ for C₁-C₈-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então R³ será halo, C₁-C₈-alquila ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, e R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila,
- 10 de outro modo R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio, halo, ciano, C₁-C₈-alquilsulfanila, C₁-C₈-alquilsulfinila, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-acilamino, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₈-alquilamino ou
- 15 di(C₁-C₈-alquil)amino cada um sendo opcionalmente substituído por amino, hidróxi, di(C₁-C₈-alquil)amino ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais
- 20 heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Os compostos preferidos da presente invenção também incluem compostos de fórmula I na forma livre ou de sal, em que

R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonila ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída no grupo de alquila por C₁-C₈-alcoxycarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de

30 anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R² é C₁-C₃-alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

quando R¹ for C₁-C₈-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então R³ será halo, C₁-C₈-alquila ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

- 5 e R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila, de outro modo R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio, halo, C₁-C₈-alquila, C₃-C₈-cicloalquila, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilamino opcionalmente
10 substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino.

Os compostos especialmente preferidos da presente invenção incluem compostos de fórmula I na forma livre ou de sal, em que

- R¹ é C₁-C₄-alquilcarbonila opcionalmente substituída por di(C₁-C₄-alquil)amino, C₁-C₄-alquilcarbonila ou C₁-C₄-alcoxicarbonila,
15 ou R¹ é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,
ou R¹ é -CO-NR^xR^y, onde R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligado formam um anel N-heterocíclico de 5 a 9 membros opcionalmente
20 incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,
ou R¹ é C₁-C₄-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída no grupo de alquila por hidróxi, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alcóxi substituído por hidróxi, di(C₁-C₄-alquil)amino, di(C₁-C₄-alquil)amino-carbonila, C₁-C₄-alcoxicarbonila, um anel
25 heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₄-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi, ou por C₁-C₄-alcóxi,
ou R¹ é C₁-C₄-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por
30 aminocarbonila opcionalmente substituída por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é hidrogênio;

R² é C₁-C₃-alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

quando R¹ for C₁-C₄-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então

- 5 R³ será halo, C₁-C₄-alquila ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,
- e R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₄-alquila,
- de outro modo R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio, halo,
- 10 ciano, C₁-C₄-alquilsulfanila, C₁-C₄-alquilsulfinila, C₁-C₄-alquilsulfonila, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-acilamino, um C₃-C₁₀-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₄-alquilamino ou di(C₁-C₄-alquil)amino cada um sendo opcionalmente substituído por amino,
- 15 hidróxi, di(C₁-C₄-alquil)amino ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₄-alcóxi opcionalmente substituído por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio,
- 20 nitrogênio e enxofre.

Os compostos especialmente preferidos da presente invenção também incluem compostos de fórmula I na forma livre ou de sal, em que

- 25 R¹ é C₁-C₄-alquilcarbonila ou um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

ou R¹ é C₁-C₄-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída no grupo de alquila por C₁-C₄-alcoxycarbonila, di(C₁-C₄-alquil)aminocarbonila ou por um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

- 30 R² é C₁-C₃-alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

quando R¹ for C₁-C₄-alquilcarbonila não substituída e Y for carbono então

R^3 será halo, C_1 - C_4 -alquila ou um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre,

e R^4 é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila,

- 5 de outro modo R^3 e R^4 são cada um independentemente hidrogênio, halo, C_1 - C_4 -alquila, C_3 - C_5 -cicloalquila, um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C_1 - C_4 -alquilamino opcionalmente substituída por hidróxi ou di(C_1 - C_4 -alquil)amino.

- 10 Muitos dos compostos representados pela fórmula I são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula I incluem aqueles de
- 15 ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico, ácidos hidróxi alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos
- 20 dicarboxílicos tais como ácido maléico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, ácidos hidróxi aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e
- 25 ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula I mediante procedimentos de formação de sal conhecidos.

- Os compostos de fórmula I que contêm grupos ácidos, por
- 30 exemplo, carboxila, são também capazes de formar sais com bases, em particular bases farmacologicamente aceitáveis tais como aquelas bem conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metal,

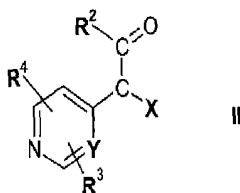
particularmente sais de metal alcalino ou de metal alcalino terroso tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas tais como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I mediante os procedimentos de formação de sal.

Os compostos preferidos específicos de fórmula I são descritos em seguida nos Exemplos.

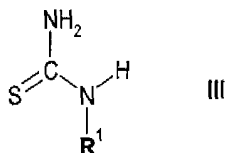
A invenção fornece, em um outro aspecto, um processo para a preparação de um composto de fórmula I na forma livre ou de sal que compreende as etapas de:

(i)

(A) reagir um composto de fórmula II



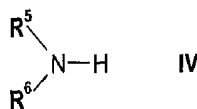
em que R^2 , R^3 , R^4 e Y são como mais acima definidos e X é halogênio, com um composto de fórmula III



em que R^1 é como mais acima definido;

(B) para a preparação de compostos de fórmula I onde R^3 é um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, reagir um composto de fórmula I

em que R^1 , R^2 , R^4 e Y são como mais acima definidos e R^3 é cloro ou bromo, com um composto de fórmula IV

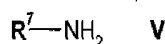


25

em que R^5 e R^6 juntos formam um anel N-heterocíclico de 5 ou 6 membros

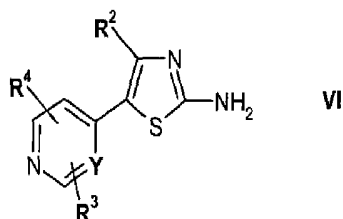
tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

- (C) para a preparação de compostos de fórmula I onde R³ é C₁-C₈-alquilamino opcionalmente substituído por hidróxi ou di(C₁-C₈-alquil)amino, reagir um composto de fórmula I em que R¹, R², R⁴ e Y são como mais

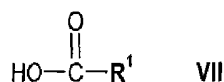


5 acima definidos e R³ é cloro ou bromo, com um composto de fórmula V

- (D) para a preparação de compostos de fórmula I onde R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquila)-aminocarbonila, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico
- 15 de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, reagir um composto de fórmula VI



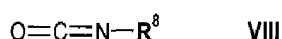
- em que R², R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos, com um composto de
- 20 fórmula VII



- ou um derivado de formação de amida deste tal como um haleto ou anidrido ácido em que R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalquila,
- 25 C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquila)-aminocarbonila, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e

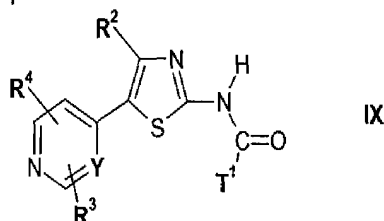
enxofre;

(E) para a preparação de compostos de fórmula I onde R¹ é C₁-C₈-alquilamino-carbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcóxi substituído por hidróxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi, reagir um composto de fórmula VI em que R², R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos, com um composto de fórmula VIII



em que R⁸ é C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcóxi substituído por hidróxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alcóxi-carbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi;

(F) para a preparação dos compostos de fórmula I onde R¹ é C₁-C₈-alquilamino-carbonila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcóxi substituído por hidróxi, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, um C₃-C₁₅-carbocíclico, ou por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C₁-C₈-alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi, reagir um composto de fórmula IX



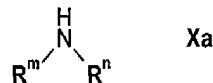
em que R^2 , R^3 , R^4 e Y são como mais acima definido e T^1 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, com um composto de fórmula X



em que R^9 é C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alcóxi substituído por hidróxi, C_1 - C_8 -haloalquila, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, di(C_1 - C_8 -alquil)aminocarbonila, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, um C_3 - C_{15} -carbocíclico, ou por
10 um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonila opcionalmente substituída por hidróxi;

(G) para a preparação de compostos de fórmula I onde R^3 é C_1 - C_8 -alquilsulfinila ou C_1 - C_8 -alquilsulfonila, oxidar a C_1 - C_8 -alquilsulfanila ou C_1 - C_8 -alquilsulfinila correspondente respectivamente;
15

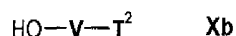
(H) para a preparação de compostos de fórmula I onde R^3 é di(C_1 - C_8 -alquil)amino opcionalmente substituído por amino, hidróxi, di(C_1 - C_8 -alquil)amino ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais
20 heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, reagir o composto correspondente onde R^3 é C_1 - C_8 -alquilsulfinila ou C_1 - C_8 -alquilsulfonila com um composto de fórmula Xa



ou uma forma protegida deste onde R^m e R^n são independentemente C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída por amino, hidróxi, di(C_1 - C_8 -alquil)amino
25 ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

(I) para a preparação dos compostos de fórmula I onde R^3 é C_1 - C_8 -alcóxi, reagir o composto correspondente onde R^3 é C_1 - C_8 -alquilsulfinila com um C_1 -
30 C_8 -alcóxido de metal alcalino;

- (J) para a preparação de compostos de fórmula I onde R³ é C₁-C₈-alcóxi substituído por um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, reagir o composto correspondente onde R³ é C₁-C₈-alquilsulfonila com um composto de fórmula Xb



onde V é C₁-C₈-alquila e T² é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre na presença de uma base; ou

- (K) para a preparação de compostos de fórmula I onde R³ é ciano, reduzir o composto correspondente onde R³ é C₁-C₈-alquilsulfonila com um cianeto de metal alcalino; e
- (ii) remover quaisquer grupos de proteção e recuperar o composto resultante de fórmula I na forma livre ou de sal.

A variante do processo (A) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a preparação de aminotiazóis, ou analogamente, por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. O halogênio X é preferivelmente bromo. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo um álcool tal como etanol. A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 50°C a cerca de 70 °C.

A variante do processo (B) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a reação de haletos com anéis N-heterocíclicos nucleofílicos, ou analogamente, por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo dimetilsulfóxido (DMSO). A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 80°C a cerca de 150°C. A temperatura pode ser alcançada mediante o aquecimento convencional ou mediante a irradiação de microondas.

A variante do processo (C) pode ser realizada usando os

procedimentos conhecidos para a reação de haletos heterocíclicos com aminas, ou analogamente, por exemplo, como em seguida descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo dimetilsulfóxido (DMSO). A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 80° C a cerca de 150° C. A temperatura pode ser obtida por aquecimento convencional ou por irradiação de microondas.

A variante do processo (D) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a reação de aminas com ácidos carboxílicos ou um derivado de formação de amida destes tal como um haleto ácido ou anidrido, ou analogamente, por exemplo, como em seguida descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano (DCM). É preferivelmente realizada na presença de uma base, por exemplo diisopropiletilamina (DIPEA). Quando a amina for reagida com um ácido carboxílico é preferivelmente realizada na presença de um agente de acoplamento de peptídeo, por exemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 60°C a cerca de 80° C.

A variante do processo (E) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a reação de aminas com isocianatos, ou analogamente, por exemplo, como em seguida descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo DCM ou dimetilformamida (DMF), preferivelmente na presença de uma base, por exemplo diisopropiletilamina (DIPEA). A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 50°C a cerca de 70°C.

A variante do processo (F) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a reação de intermediários de carbonil dieterocíclicos (por exemplo acilimidazolídeos quando T for imidazol) com aminas para formar uréias, ou analogamente, por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um

solvente orgânico, por exemplo dimetilformamida (DMF). A temperatura de reação pode ser de cerca de 10° C a cerca de 50° C, mas convenientemente na temperatura ambiente.

A variante do processo (G) pode ser realizada usando os
5 procedimentos conhecidos para a oxidação dos grupos de sulfanila para formar grupos de sulfinila ou para a oxidação de grupos de sulfinila para formar grupos de sulfonila ou analogamente por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. O agente oxidante usado é preferivelmente um
10 ácido perbenzóico, especialmente ácido meta-cloroperoxibenzóico (m-CPBA). A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como diclorometano (DCM). A temperatura de reação pode ser, por exemplo, de 0 a 30 °C, preferivelmente na temperatura ambiente.

A variante do processo (H) pode ser realizada usando os
15 procedimentos conhecidos para a reação de grupos de sulfinila ou grupos de sulfonila com aminas secundárias para formar di(alquila)aminas ou analogamente por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como DMF. A temperatura de reação pode ser, por exemplo, de 60 a 100 °C, preferivelmente de 70 a 90 °C.

20 A variante do processo (I) pode ser realizada usando os procedimentos conhecidos para a reação de grupos de alquilsulfinila com alcóxidos de metal alcalino para formar grupos de alcóxi ou analogamente por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. O alcóxido de metal alcalino é preferivelmente um alcóxido de sódio. A reação é
25 convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como metanol. A temperatura de reação pode ser, por exemplo, de 0 a 40 °C, preferivelmente na temperatura ambiente.

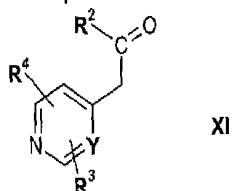
A variante do processo (J) pode ser realizada usando os
30 procedimentos conhecidos para a reação de grupos de alquilsulfinila com álcoois primários substituídos para formar grupos de alcóxi substituídos ou analogamente por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. A base é preferivelmente uma base forte tal como hidreto de sódio. A reação é

convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como DCM. A temperatura de reação pode ser, por exemplo, de 60 a 80 °C, mas preferivelmente ao redor de 70 °C.

A variante do processo (K) pode ser realizada usando os
 5 procedimentos conhecidos para a redução dos grupos de alquilsulfonila em um grupo de ciano ou analogamente por exemplo como em seguida descrito nos Exemplos. O cianeto de metal alcalino é preferivelmente cianeto de sódio. A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como dimetilsulfóxido (DMSO). A temperatura de reação pode ser, por
 10 exemplo, de 40 a 60 °C, mas preferivelmente ao redor de 50 °C.

Os compostos de fórmula I na forma livre ou de sal podem ser recuperados das misturas de reação e purificados em uma maneira convencional. Misturas isoméricas podem ser separadas em isômeros individuais, por exemplo enantiômeros, em uma maneira convencional, por
 15 exemplo, por cristalização fracionária.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados mediante a reação de um composto de fórmula XI



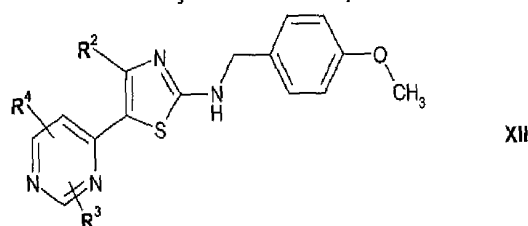
em que R², R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos, com um agente de
 20 halogenação, por exemplo, bromo, ou analogamente, por exemplo como descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo dioxano. A temperatura de reação pode ser de cerca de 0°C a cerca de 30°C, mas convenientemente ao redor de 10°C.

Os compostos de fórmula III, IV e V são comercialmente
 25 disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula VI onde Y é carbono ou nitrogênio podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula II em que R², R³, R⁴ e X são como mais acima definidos e Y é carbono ou nitrogênio com tiouréia, ou analogamente, por exemplo como descrito nos Exemplos

ou como descrito no relatório descritivo da patente Européia EP 117082 A. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo, um álcool tal como etanol. A temperatura de reação pode ser a partir da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 50° C a cerca de 70° C.

Os compostos de fórmula VI onde Y é nitrogênio podem ser preparados mediante a reação de um composto de fórmula XII

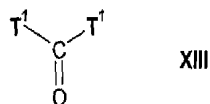


em que R², R³ e R⁴ são como mais acima definido com um ácido, por exemplo, ácido trifluoroacético, ou analogamente, por exemplo, como descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente polar, por exemplo, água. A temperatura de reação pode ser de cerca de 0 a 100 °C, mas preferivelmente ao redor de 75 °C.

Os compostos de fórmula VII são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula VIII são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula IX pode ser preparados pela reação de um composto de fórmula VI em que R², R³, R⁴, e Y são como mais acima definidos com um composto de fórmula XIII

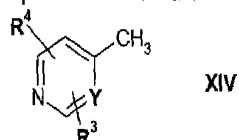


em que cada T¹, que pode ser o mesmo ou diferente, é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou analogamente, por exemplo, como descrito nos Exemplos. O composto de fórmula XIII é preferivelmente carbonil diimidazol (CDI). A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo diclorometano (DCM). A temperatura de reação pode ser de 20°C a cerca de 60 °C, mas

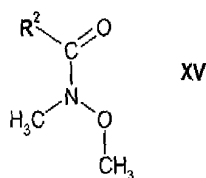
convenientemente ao redor de 40 °C.

Os compostos de fórmula X, Xa ou Xb são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula XI são comercialmente disponíveis ou
5 podem ser preparados mediante a reação de um composto de fórmula XIV



em que R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos com uma base, tal como butilítio (n-BuLi) ou diisopropil amida de lítio (LDA), depois adição de um composto de fórmula XV



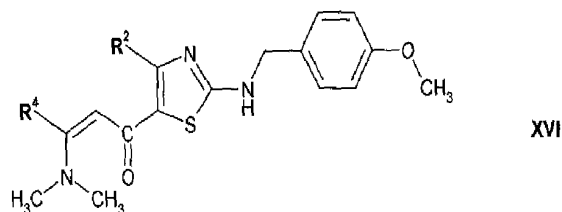
10

(uma amida Weinreb) em que R² é como mais acima usando os procedimentos conhecidos para a reação de compostos alquil-substituídos aromáticos com amidas Weinreb, ou analogamente, por exemplo como descrito nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo tetrahydrofurano (THF). A temperatura de reação
15 pode ser de -20° C a cerca de 10° C, mas convenientemente ao redor de 0° C.

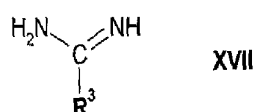
Alternativamente, os compostos de fórmula XI em que R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos e R² é metila podem ser preparados
20 mediante a reação de um composto de fórmula XIII em que R³, R⁴ e Y são como mais acima definidos com uma base tal como butilítio (n-BuLi) ou diisopropil amida de lítio (LDA), depois adição de acetato de etila usando os métodos conhecidos para a reação de compostos alquil-substituídos aromáticos com ésteres, ou analogamente, por exemplo como descrito nos
25 Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo, tetrahydrofurano (THF). A temperatura de reação pode ser de -10° C a cerca de 10° C, mas convenientemente ao redor de 0° C.

Os compostos de fórmula XII podem ser preparados pela reação

de um composto de fórmula XVI



em que R² e R⁴ são como mais acima definidos, com um composto de fórmula XVII

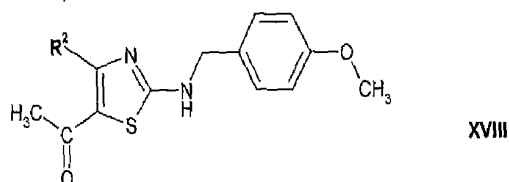


5

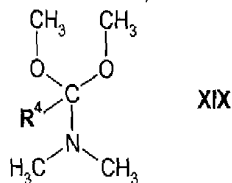
em que R³ é como mais acima definido usando o procedimento descrito no relatório descritivo de patente internacional WO 01/72745, ou analogamente, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula XIII, XIV e XV são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula XVI podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula XVIII



em que R² é como mais acima definido, com um composto de fórmula XIX



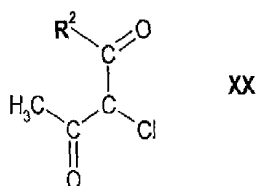
15

em que R⁴ é como mais acima definido usando o procedimento descrito no relatório descritivo de patente internacional WO 01/72745, ou analogamente, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula XVII são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula XVIII podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula XX

20



em que R² é como mais acima definido com 2-tiouréia ou um forma protegida deste (por exemplo 1-(4-metoxibenzil)- 2-tiouréia) na presença de piridina em metanol como descrito relatório descritivo de patente
 5 internacional WO 01/72745, ou analogamente, por exemplo como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula XIX e XX são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Onde referência é feita aqui aos grupos funcionais protegidos ou
 10 aos grupos de proteção, os grupos de proteção podem ser escolhidos de acordo com a natureza do grupo funcional, por exemplo, como descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, cuja referência também descreve os procedimentos adequados para a substituição dos grupos de
 15 proteção por hidrogênio.

Os compostos de fórmula I na forma livre podem ser convertidos na forma de sal, e vice versa, em uma maneira convencional. Os compostos na forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para a cristalização. Os compostos de fórmula
 20 I podem ser recuperados das misturas de reação e purificados em uma maneira convencional. Os isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos em uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionária ou síntese assimétrica dos materiais de partida assimetricamente substituídos correspondentes, por exemplo, opticamente ativos.

25 Os compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em seguida referidos alternativamente como agentes da invenção, são úteis como produtos farmacêuticos. Em particular, eles apresentam inibição das enzimas fosfatidilinositol 3-cinase (PI3 cinase), especialmente a gama isoforma (p110γ), que são responsáveis de gerar
 30 produtos de sinalização fosforilados. As propriedades inibidoras dos

compostos de fórmula I podem ser demonstradas nos seguintes procedimentos de teste:

Baculovírus expressando diferentes fragmentos de PI3K γ fundidos ao GST foram anteriormente descritos por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase γ : structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 324:489. Os resíduos 38-1102 da PI3K γ humana são subclonados nos sítios BamHI e EcoRI do vetor de transferência pAcG2T (Pharmingen) para criar uma GST-PI3K γ sem os primeiros 37 resíduos de PI3K γ . Para expressar a proteína recombinante, células de inseto Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) são rotineiramente mantidas em densidades de entre 3×10^5 e 3×10^6 células/ml em soro contendo meio TNMFH (Sigma). As células Sf9, em uma densidade de 2×10^6 são infectadas com baculovírus GST-PI3K γ Δ 34 humano em uma multiplicidade de infecção (m.o.i.) de 1 por 72 horas. As células infectadas são colhidas por centrifugação em 1400 g por 4 minutos a 4°C e os glóbulos de célula são congelados a -80 °C. Células tanto Sf9 quanto Sf21 funcionam igualmente bem. As células Sf9 (1×10^9) são colocadas novamente em suspensão em 100 ml de tampão de lise gelado (4 °C) (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 % Triton X-100, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 2 mM DTT) e inibidores da protease. As células são incubadas em gelo por 30 minutos depois centrifugadas a 15000 g por 20 minutos a 4 °C. A purificação da amostra sobrenadante é realizada a 4°C por cromatografia de afinidade usando glóbulos de gel agarose SEPHAROSE[®] acoplados a glutationa (da Amersham Pharmacia Biotech). Uma relação de lisato de célula/resina GST de 50:1 é usada. A resina GST é em primeiro lugar pré-enxaguada para remover o conservante de etanol e depois equilibrada com tampão de lise. O lisato de célula (sobrenadante) é adicionado (geralmente como 50 ml de lisato a 1 ml de resina GST em tubos de 50 ml) e suavemente girado em um misturador a 4°C por 2 a 3 horas. O fluxo solto através da amostra é coletado por centrifugação a 1000 g por 5 minutos a 4°C usando uma centrífuga DENLEY[®]. A resina GST de 1 ml contendo

material ligado é transferida para um tubo de centrífuga FALCON® de 15 ml para subseqüente etapas de lavagem e eluição. Primeiro uma série de 3 ciclos de lavagens (misturar por inversão suave) é executada com 15 ml de Tampão A de lavagem gelado (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1% Triton X-100, 2 mM DTT) entremeados com centrifugação a 1000 g por 5 minutos a 4 °C. Uma etapa de lavagem isolada final é executada com 15 ml de Tampão B de lavagem gelado (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 2 mM DTT) e depois centrifugada a 1000 g por 5 minutos a 4 °C. A resina GST lavada é finalmente eluída com 4 ciclos de 1 ml de tamponante de eluição gelado (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM glutatona reduzida, 2 mM DTT, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 50 % etileno glicol e inibidores da protease) entremeados com centrifugação em 1000 g por 5 minutos a 4 °C. As amostras são divididas em alíquotas e armazenadas a -20 °C.

Um ensaio de cinase *in vitro* é estabelecido que mede a transferência do fosfato terminal de trifosfato de adenosina para fosfatidilinositol. A reação de cinase é executada em uma placa de microtítulo de 96 cavidades em branco como um Ensaio de Proximidade por Cintilação. Cada cavidade contém 10 µl de composto de teste em 5 % dimetilsulfóxido e 20 µl de mistura de ensaio (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM ácido etilenoglicol-aminoetil-tetraacético (EGTA), 15 µg/ml de fosfatidilinositol, 12,5 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 25 mM MgCl₂, 0,1 µCi [³³P]ATP). A reação é iniciada pela adição de 20 µl de mistura de enzima (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA contendo GST-p110γ recombinante). A placa é incubada em temperatura ambiente por 60 minutos e a reação concluída mediante a adição de 150 µl de solução de interrupção WGA-glóbulo (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA, 1,3 mM ácido etileno diamina tetraacético (EDTA), 2,6 µM ATP e 0,5 mg de glóbulos de Aglutinina-SPA de Germe de Trigo (Amersham Biosciences) a cada cavidade. A placa é lacrada, incubada em temperatura ambiente por 60 minutos, centrifugada a 1200 rpm e depois contada durante 1 minuto usando um contador de cintilação. A atividade total é determinada pela adição de 10 µl de 5 % dimetilsulfóxido (DMSO) e a atividade não específica

é determinada pela adição de 10 µl de 50 mM EDTA em vez do composto de teste.

Os compostos dos Exemplos mais abaixo possuem valores de IC₅₀ abaixo de 0,5 µM no ensaio anteriormente mencionado. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 6, 11, 17, 22, 27, 33, 56, 67, 82, 91, 108, 120 e 133 possuem valores de IC₅₀ de 0,075, 0,165, 0,093, 0,106, 0,050, 0,017, 0,073, 0,127, 0,016, 0,164, 0,025, 0,005, 0,008 e 0,057 respectivamente.

Tendo consideração a sua inibição de enzimas fosfatidilinositol 3-cinase, os compostos de fórmula I na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em seguida alternativamente referidos como "agentes da invenção", são úteis no tratamento das condições que são mediadas pela ativação das enzimas Pi3 cinase, particularmente as condições inflamatórias ou alérgicas. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Conseqüentemente, os agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, resultando, por exemplo, na redução de dano do tecido, inflamação das vias aéreas, hiperatividade brônquica, remodelação ou progressão da doença. As doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo tanto a asma intrínseca (não alérgica) quanto a asma extrínseca (alérgica), e asma branda, asma moderada, asma severa, asma brônquica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida seguinte a infecção bacteriana. O tratamento de asma deve ser também entendido como tratamento abrangente de indivíduos, por exemplo, de menores do que 4 ou 5 anos de idade, apresentando sintomas de respiração difícil e diagnosticado ou diagnosticável como "crianças ofegantes", uma categoria de paciente estabelecida de solicitude médica principal e agora freqüentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase prematura. (Por conveniência esta condição asmática particular é referida como "síndrome da criança ofegante").

A eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada pela freqüência reduzida ou gravidade do ataque sintomático, por exemplo, ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora na função pulmonar ou hiperatividade das vias aéreas melhorada. Pode ainda ser evidenciada pela
5 necessidade reduzida para outras terapias sintomáticas, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, antiinflamatória (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatadora. O benefício profilático na asma pode em particular ser evidente em indivíduos propensos ao "mergulho matinal". O "mergulho
10 matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizado pelo ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 am, isto é, em um momento normal substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática anteriormente administrada.

15 Outras doenças e condições das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória do adulto/aguda (ARDS), doença pulmonar, das vias aéreas ou do pulmão obstrutiva crônica (COPD, COAD ou GOLD), incluindo a bronquite crônica ou dispnéia associada com
20 ela, enfisema, assim como exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas conseqüente a outra terapia de medicamento, em particular outra terapia a medicamento inalada. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, a bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou finóide. Outras doenças das
25 vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, freqüentemente acompanhada pela obstrução das vias aéreas, quer crônica quer aguda, e ocasionada pela inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo,
30 aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Tendo consideração a sua atividade antiinflamatória, em

particular em relação à inibição da ativação eosinófila, os agentes da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófilo, por exemplo, eosinofilia, em particular os distúrbios relacionados com eosinófilo das vias aéreas (por exemplo, envolvendo a infiltração eosinofílica mórbida dos tecidos pulmonares) incluindo hipereosinifilia 5 quando afeta as vias aéreas e/ou pulmões, assim como, por exemplo, os distúrbios relacionados com eosinófilo das vias aéreas conseqüente ou concomitante à síndrome de Löffler, pneumonia eosinofílica, infestação parasítica (em particular metazoário, incluindo eosinofilia tropical), 10 aspergilose broncopulmonar, poliarterite nodosa (incluindo a síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílica e distúrbios relacionados com eosinófilo que afetam as vias aéreas ocasionados pela reação ao medicamento.

Os agentes da invenção são também úteis no tratamento de 15 condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia em áreas, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angilite por hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhosa, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bolhosa adquirida, e outras condições inflamatórias ou 20 alérgicas da pele. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomática ou profilática.

Os agentes da invenção podem também ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de 25 doenças e condições dos olhos tais como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite primaveril, doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica, e doença inflamatória em que as reações auto-ímmunes são implicadas ou tendo um componente auto-ímmune ou etiologia, incluindo os distúrbios hematológicos auto-ímmunes (por exemplo, anemia hemolítica, 30 anemia aplásica, anemia pura de hemácias e trombocitopenia idiopática), lúpus sistêmico eritematoso, policondrite, esclerodoma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia grave, síndrome

de Steven-Johnson, espru idiopática, doença intestinal inflamatória auto-
imune (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), oftalmopatia
endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite por
hipersensibilidade crônica, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte
5 (anterior e posterior), ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite primaveril,
fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática e glomerulonefrite (com ou
sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática
ou nefropatia de mudança minimal).

Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com
10 agentes da invenção incluem choque séptico, artrite reumatóide,
osteoartrite, doenças proliferativas tais como câncer, aterosclerose, rejeição
a aloenxerto seguinte a transplante, acidente vascular cerebral, obesidade,
restenose, diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e
diabetes melito tipo II, doenças diarréicas, lesão isquêmica/reperfusão,
15 retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por
oxigênio hiperbárico, e condições caracterizadas por pressão intraocular
elevada ou secreção do humor aquoso ocular, tal como glaucoma.

A eficácia de um agente da invenção na inibição das condições
inflamatórias, por exemplo, nas doenças aéreas inflamatórias, pode ser
20 demonstrada em um modelo animal, por exemplo, um modelo de
camundongo ou rato, de inflamação das vias aéreas ou outras condições
inflamatórias, por exemplo, como descrito por Szarka et al, *J. Immunol.*
Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993)
148:932-939; Tsuyuki et al., *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931; e
25 Cernadas et al (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8.

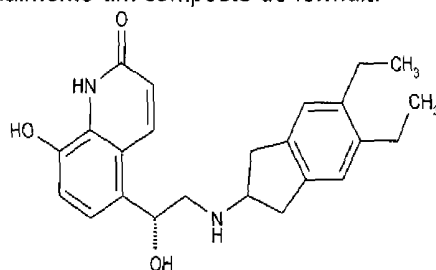
Os agentes da invenção são úteis na fabricação de um
medicamento para o tratamento de uma doença mediada por
fosfatidilinositol 3-cinase. Mais especificamente os agentes da invenção são
úteis na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças
30 respiratórias, alergias, artrite reumatóide, osteoartrite, distúrbios
reumáticos, psoríase, colite ulcerativa, doença de Crohn, choque séptico,
distúrbios proliferativos tais como câncer, aterosclerose, rejeição a

aloenxerto seguinte a transplante, diabetes, acidente vascular cerebral, obesidade ou restenose. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Os agentes da invenção são também úteis como agentes co-
5 terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias
medicamentosas tais como substâncias medicamentosas antiinflamatórias,
broncodilatadoras ou anti-histaminicos, particularmente no tratamento de
doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias tais como aquelas
mencionadas mais acima, por exemplo, como potencializadores da atividade
10 terapêutica de tais medicamentos ou como um meio de reduzir a dosagem
requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais medicamentos. Um agente
da invenção pode ser misturado com a outra substância medicamentosa em
uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado
separadamente, antes, simultaneamente ou após a outra substância
15 medicamentosa. Conseqüentemente a invenção inclui uma combinação de
um agente da invenção como mais acima descrito com uma substância
medicamentosa antiinflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica,
antitussiva, dito agente da invenção e dita substância medicamentosa
estando na mesma ou diferente composição farmacêutica.

20 Tais medicamentos antiinflamatórios incluem esteróides, em
particular glicocorticosteróides tais como glicocorticosteróides tais como
budesonídeo, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona,
ciclesonídeo ou furoato de mometasona, ou os esteróides descritos na WO
02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente
25 aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73,
90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO
03/064445, WO 03/072592, agonistas receptores da glicocorticóide não
esteroidal tais como aqueles descritos nas WO 00/00531, WO 02/10143,
WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229;
30 antagonistas LTB4 tais como aqueles descritos na US 5451700;
antagonistas LTD4 tais como montelukast e zafirlukast; inibidores PDE4 tais
como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-

11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakco Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO
 5 04/000814, WO 04/000839 e WO 04005258 (Merck), assim como aqueles descritos nas WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas A2a tais como aqueles descritos na EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO
 10 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, e WO 03/086408; antagonistas A2b tais como aqueles descritos na WO 02/42298; e agonistas beta-2 adrenoceptor tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol,
 15 terbutaline, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol e sais farmacologicamente aceitáveis destes, e compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato), de fórmula I da WO 00/75114, cujo documento é aqui incorporado por referência, preferivelmente os compostos dos Exemplos desta, especialmente um composto de fórmula



20

e sais farmacologicamente aceitáveis deste, assim como compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula I da WO 04/16601.

Tais medicamentos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio,
 25 brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), mas também aqueles descritos nas WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357 e WO 03/33495.

Tais substâncias medicamentosas de anti-histamina co-terapêuticas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

5 As combinações de agentes da invenção e esteróides, beta-2 agonistas, inibidores PDE4 ou antagonistas LTD4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. As combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores PDE4, agonistas receptores de dopamina ou
10 antagonistas LTB4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com medicamentos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores da quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4,
15 CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 tais como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas Takeda tais como cloreto de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-
metilfenila)-5H-benzo-ciclohepten-8-ila]carbonila]amino]fenila]-
20 metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), e antagonistas CCR-5 descritos na US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 0066558 (particularmente reivindicação 8) e WO 0066559 (particularmente reivindicação 9).

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer
25 via apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um tablete ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; por inalação, por exemplo, no tratamento de doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente na pele, por exemplo, no tratamento de
30 dermatite atópica; ou retalmente, por exemplo, no tratamento de doença intestinal inflamatória.

A presente invenção também fornece uma composição

farmacêutica que compreende um composto de fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou portador farmacologicamente aceitável para este. A composição pode conter um agente co-terapêutico tal como um medicamento anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico como mais acima descrito. Tais composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas no ofício galênico. Desta maneira, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para a administração tópica podem tomar a forma de cremes, unguentos, géis ou sistemas de liberação transdérmicos, por exemplo, emplastos. As composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações em pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação de aerossol, ela preferivelmente contém, por exemplo, um propulsor de hidroflúor-alcano (HFA) tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica tais como etanol (até 20 % em peso), e/ou um ou mais tensoativos tais como ácido oléico ou trioleato de sorbitano, e/ou um ou mais agentes de volume tais como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I tendo um diâmetro de partícula de até 10 microns, opcionalmente junto com um diluente ou portador, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido a umidade. Quando a composição compreende uma formulação nebulosa, preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I ou dissolvido, ou colocado em suspensão, em um veículo contendo água, um co-solvente tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, que pode ser um tensoativo.

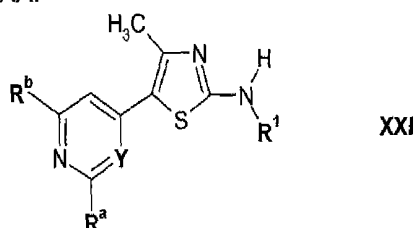
A invenção inclui (A), um agente da invenção na forma inalável, por exemplo, em um aerossol ou outra composição pulverizável ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada, (B) um medicamento

inalável que compreende um agente da invenção na forma inalável; (C) um produto farmacêutico que compreende um tal agente da invenção na forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um agente da invenção na forma inalável.

- 5 As dosagens de agentes da invenção empregadas na prática da presente invenção naturalmente variará dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, o efeito desejado e o modo de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para a administração oral são da ordem de 0,1 a 10 mg/kg.

10 EXEMPLOS

Os compostos especialmente preferidos de fórmula I incluem compostos fórmula XXI

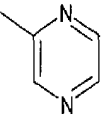
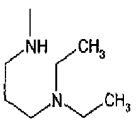
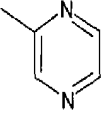
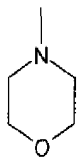
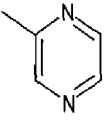
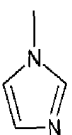
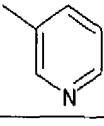
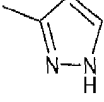
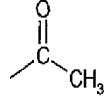
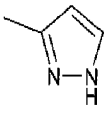
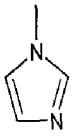
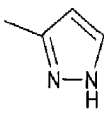
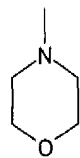
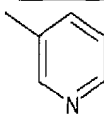
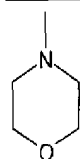
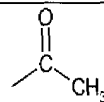
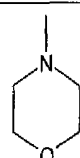


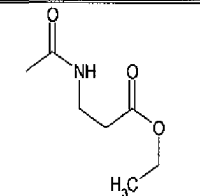
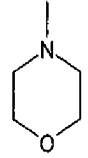
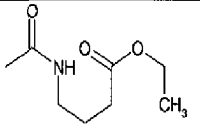
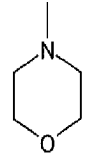
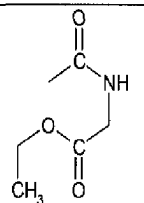
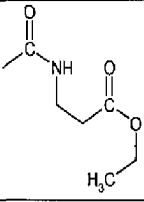
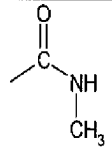
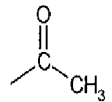
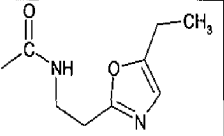
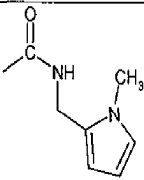
onde R¹, Y, R^a e R^b são como mostrados na Tabela 1 abaixo, os métodos de preparação sendo descritos em seguida. A tabela também mostra dos

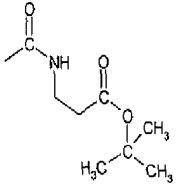
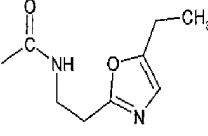
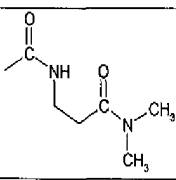
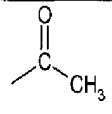
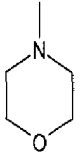
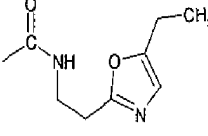
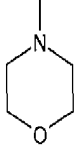
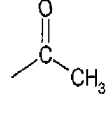

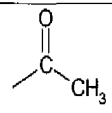
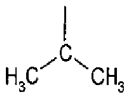
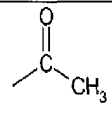
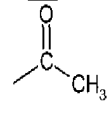
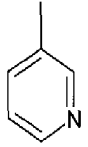
- 15 dados de espectrometria de massa. Os exemplos estão na forma livre.

TABELA I

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
1		C	H	H	269,9
2		C	Cl	H	304,0
3		C		H	342,7

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
4		C		H	397,9
5		C		H	355,0
6		C		H	336,2
7		C	Cl	H	303,0
8		C	Cl	H	292,1
9		C	Cl	H	268
10		C		H	324,2
11		C		H	343,2
12		C		H	354
13		C		H	319,2

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
14		C		H	420,3
15		C		H	434,3
16		C	H	H	321
17		C	H	H	335,2
18		C	H	H	192,1
19		C	-CH ₃	-CH ₃	262,2
20		C	-CH ₃	-CH ₃	386,1
21		C	H	H	363,2

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
22		C	H	H	328,1
23		C	H	H	358,1
24		C	H	H	334,1
25		N		H	320,1
26		N		H	444,1
27		N		H	275,1
28		N		H	277,1
29		N	-CH ₃	H	249,1
30		N		H	312,1

Preparação de certos materiais de partida

2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina)

a) Éster benzílico de ácido [2-(2-Hidróxi-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

Uma mistura que compreende Z-Beta-Ala-OH (9,0 g, 40,3
5 mmoles), EDCI.HCl (10,0 g, 52,4 mmoles), hidroxibenzotriazol (5,45 g, 40,3
mmoles), trietilamina (7,3 ml, 52,4 mmoles) em DCM (150 ml) é agitada a 0°
C por 30 minutos. 1-amino-2-butanol (4,2 ml, 44,3 mmoles) é adicionado de
uma vez e a agitação contínua por 1 hora. A mistura de reação é diluída
com água (150 ml) e extraída com diclorometano (2 x 150 ml). As camadas
10 orgânicas são combinadas, secadas por MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*
para produzir um sólido branco bruto. O produto é purificado por
cromatografia em sílica eluindo com acetato de etanol-etila (1:10) para dar o
composto do título.

b) Éster benzílico de ácido [2-(2-Oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

15 A uma solução agitada de cloreto de oxalila (2M em DCM)
(13,35 ml, 26,5 mmoles) em DCM seco a -78°C é adicionado por
gotejamento DMSO (2,5 ml, 35,4 mmoles). Após agitação por 15 minutos, a
mistura de reação é tratada com uma solução de éster benzílico de ácido [2-
(2-Hidróxi-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico (etapa 1) (6,5 g, 22,1 moles) em
20 DCM seco (40 ml). Trietilamina (13 ml) é adicionada após 1 hora e após
agitação a -78° C por 90 minutos, a mistura de reação é deixada se aquecer
para a temperatura ambiente. A reação é diluída com DCM (100 ml) e
lavada com HCl (1 M, 200 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio
(200 ml), água (200 ml) e salmoura (200 ml). A parte orgânica é secada por
25 MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título
como um sólido branco.

c) Éster benzílico de ácido [2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico:

A uma suspensão agitada de trifenilfosfeno sustentado por
polímero (19,6g, 58,9 mmoles) em DCM (250 ml) é adicionado iodo (14,95 g,
30 58,9 mmoles). Após agitação na temperatura ambiente por 10 minutos, a
mistura é tratada com trietilamina (16,4 ml, 117,5 mmoles) seguido por uma
solução de éster benzílico de ácido [2-(2-Oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico

(Etapa 2) (6,88 g, 23,5 mmoles) em DCM (50 ml). A mistura de reação é agitada durante a noite e depois filtrada através de material de filtro Celite®, lavada completamente com DCM (500 ml) e o solvente removido *in vacuo* para produzir o composto do título como um sólido marrom.

5 d) 2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina (sal de cloridrato):

Uma solução de éster benzílico de ácido [2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico (etapa 3) (0,41 g, 1,49 mmol), 2M HCl (0,75 ml) em etanol (40 ml) é agitada sob hidrogênio na presença de 10 % Pd em Carbono (0,041 g) por 5 horas. A mistura de reação é filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título. Este é neutralizado usando trietilamina para produzir 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina.

3-Amino-N,N-dimetil-propionamida

a) 3-Amino-N,N-dimetil-propionamida:

Éster benzílico de ácido (2-Dimetilcarbamoil-etil)-carbâmico:

15 A uma solução esfriada (0 ° C) e agitada de Z-Beta-Ala-OH (1,784 g, 8,0 mmoles) em dioxano (20 ml) é adicionado EDCI.HCl (2,145 g, 11,2 mmoles), hidroxibenzotriazol (1,08 g, 8,0 mmoles) e trietilamina (1,56 ml, 11,2 mmoles). Após agitação a 0 ° C por 30 minutos, dimetilamina (0,397 g, 8,8 mmoles) é adicionada e a agitação continuou por mais uma hora. A
20 mistura de reação foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e o solvente é removido *in vacuo*. A purificação inicial do resíduo bruto é realizada por cromatografia instantânea de sílica eluindo com acetato de etila. As frações orgânicas combinadas são lavadas com água (3 x 20 ml), salmoura (1 x 50 ml) e secadas por MgSO₄. O solvente é removido *in vacuo*
25 para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro.

b) 3-Amino-N,N-dimetil-propionamida:

A uma solução de éster benzílico de ácido (2-dimetilcarbamoil-etil)-carbâmico (0,9 g, 3,6 mmoles) em etanol (35 ml) é adicionado 10 % Pd em Carbono (0,09 g). A solução foi agitada na presença de um fluxo
30 constante de hidrogênio [em série com um hidróxido de sódio (4N) purificado]. A mistura de reação é filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título como um óleo amarelo claro.

Preparação dos Exemplos Específicos

Exemplo 1

(4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina

1a) Pirazin-2-il-tiouréia:

5 Aminopirazina (2 g, 21,03 mmoles) é dissolvida em etanol (20 ml) e benzoilisotiocianato (2,82 ml) é adicionado por gotejamento. A mistura é aquecida para 80° C com agitação por 10 minutos depois deixada esfriar para a temperatura ambiente. O solvente é removido *in vacuo* e o sólido resultante dissolvido em 1M hidróxido de sódio (30 ml) e aquecido sob

10 refluxo por 1 hora. A suspensão resultante é filtrada e o sólido lavado com água e um pouco metanol gelado. O sólido é secado *in vacuo* para produzir o composto do título, p.f. 239 - 239,5°C, MH⁺ (AP⁺): 138 (M⁺ - NH₃). Outras tiouréias usadas são ou comercialmente disponíveis ou preparadas em uma maneira análoga a partir da amina de partida apropriada.

15 1b) (4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina:

A uma solução agitada de 1-piridin-4-il-propan-2-ona (0,1 g, 0,812 mmol) em dioxano (7 ml) é adicionado bromo (0,029 ml, 0,569 mmol) por gotejamento. Após 45 minutos, o solvente é removido *in vacuo* e o produto bruto é dissolvido em etanol (15 ml). A solução é tratada com

20 pirazin-2-il-tiouréia (0,125 g, 0,812 mmol) e a mistura de reação é aquecida a 60° C por 3 horas. O solvente é removido *in vacuo* e purificação por cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etil-metanol proporciona o composto do título.

Exemplo 2

25 [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina

2a) 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona:

A uma solução agitada de diisopropilamina (14,22 ml, 101,43 mmoles) esfriada para -78°C é adicionado por gotejamento butillítio (60 ml). A mistura de reação é agitada e deixada se aquecer para 0°C por 15

30 minutos após cujo tempo 2-cloro-4-metilpiridina é adicionada à solução agitada. Após 1 hora, acetato de etila (18,88 ml) e THF (78 ml) são adicionados durante 45 minutos seguido por ácido acético (11,4 ml, 193,2

mmoles) e a agitação continuou por 20 minutos. A mistura de reação é concentrada *in vacuo* e o produto bruto dissolvido em com água (200 ml). O aquoso é extraído com clorofórmio (3 x 300 ml) e as partes orgânicas combinadas lavadas com água (200 ml), salmoura (200 ml), secadas por

5 MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo* para produzir o produto bruto como um óleo marrom. Purificação por cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etil-hexano proporciona o composto do título.

2b) [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo

10 à (4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (Exemplo 1) mediante a substituição 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) neste procedimento com 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona.

Exemplo 3

3-{4-[4-Metil-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-5-ila]-piridin-2-ilamino}-propan-1-ol

15 [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina (Exemplo 2b, 0,077 g, 0,254 mmol) é colocada em suspensão em 3-amino-propanol (3 ml) e aquecida para 150° C usando aquecimento de microondas (forno de microondas Prolabo synthewave® s402). Após 1 hora, a mistura de reação é concentrada *in vacuo* e diluída com água (50 ml). O produto

20 aquoso é extraído com acetato de etila (2 x 100 ml). O extrato orgânico combinado é secado (MgSO₄) e concentrado para proporcionar o composto do título que é purificado por filtração e recristalizado a partir de diclorometano.

Exemplo 4

25 N,N-Dietil-N'-(4-[4-metil-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-5-ila]-piridin-2-ila)-propano-1,3-diamina

O composto do título é preparado seguindo o mesmo caminho como o Exemplo 3 mediante a substituição de 3-amino-propanol com N,N-dietilpropilamina.

30 Exemplo 5

[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina

Este composto é preparado seguindo o mesmo caminho como o

Exemplo 3 mediante a substituição de 3-amino-propanol com morfolina.

Exemplo 6

[5-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina

Uma solução agitada de [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina (Ex. 2b, 0,4 g, 1,32 mmol) em DMSO (10 ml) é tratada com imidazol (0,18 g, 2,64 mmoles) seguido por carbonato de céσιο (0,86 g, 2,64 mmoles). A mistura de reação é aquecida para 140° C por 48 horas e depois deixada esfriar para a temperatura ambiente. A mistura é diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (4 x 100 ml). Os orgânicos são combinados, secados por MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo* para produzir o produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etil-metanol (9:1) proporciona o composto do título.

Exemplos 7 a 9

Estes compostos, a saber, [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-piridin-3-il-amina, [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-(1H-pirazol-3-il)-amina e N-[5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida respectivamente, são preparados usando o procedimento de Exemplo 2 a partir de 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona e a tiouréia apropriada.

Exemplo 10

[5-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Este composto é preparado seguindo o mesmo caminho como o Exemplo 6 mediante a substituição de [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina (Exemplo 2) com [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-(1H-pirazol-3-il)-amina (Exemplo 8).

Exemplo 11

[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Este composto é preparado seguindo o mesmo caminho como o Exemplo 5 mediante a substituição de [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina (Exemplo 2) com [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-(1H-pirazol-3-il)-amina (Exemplo 8).

Exemplo 12

[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-piridin-3-il-amina

Este composto é preparado seguindo o mesmo caminho como o Exemplo 5 mediante a substituição de [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina (Exemplo 2) com [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-piridin-3-il-amina (Exemplo 7).

Exemplo 13

N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida

13a) 1-(2-Morfolin-4-il-piridin-4-il)-propan-2-ona:

Uma solução agitada de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (1,6 g, 9,47 mmoles) em morfolina é aquecida para 105°C por 3 dias. A morfolina é removida *in vacuo* para produzir o produto bruto. Purificação por cromatografia em sílica, eluindo com 1:1 acetato de etil-hexano proporciona o composto do título.

13b) Bromidrato de 4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (Exemplo 1) mediante a substituição 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) com 1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-propan-2-ona (13a) e pirazin-2-il-tiouréia (1a) com N-acetiltiouréia.

13c) N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida:

Uma suspensão agitada de bromidrato de 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) (0,035 g, 0,098 mmol) e etildiisopropilamina (0,034 ml, 0,196 mmol) em anidrido acético (2 ml) é aquecida para 75 ° C por 2 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente e o solvente é removido *in vacuo*. Acetato de etila é adicionado e um subproduto sólido branco é extraído por filtração. O filtrado é concentrado *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

Exemplo 14

Éster etílico de ácido 3-{3-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-ureído}-propiónico

A uma suspensão agitada de bromidrato de 4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) (0,04 g, 0,112 mmol) em DCM

(3 ml) é adicionado etildiisopropilamina (0,039 ml, 0,224 mmol) para proporcionar uma solução. A mistura de reação é depois tratada com 3-isocianatopropionato de etila (0,015 ml, 0,112 mmol) e aquecida enquanto se agita em 60 ° C por 5 horas em um vaso de reação lacrado. A solução é
5 diluída com DCM e ácido clorídrico (30 ml, 1N HCl) e as camadas separadas. O produto aquoso é ajustado para pH 8/9 e extraído com acetato de etila (3 x 25 ml). Os produtos orgânicos são combinados e secados (MgSO₄), filtrados e concentrados *in vacuo* para produzir um óleo transparente. Trituração com éter produz o composto do título como um
10 sólido branco.

Exemplo 15

Éster etílico de ácido 4-{3-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-ureído}-butírico

O composto do título é preparado por um procedimento análogo
15 ao éster etílico de ácido 3-{3-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-ureído}-propiónico (Exemplo 14) mediante a substituição de 3-isocianatopropionato de etila com éster etílico de ácido 4-isocianato-butírico.

Exemplo 16

Éster etílico de ácido [3-(4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureído]-acético

20 Uma solução agitada de 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (preparada de acordo com o método descrito no relatório descritivo da patente Européia EP 117082 A2) (0,068 g, 3,56 mmoles) em DMF (5 ml) é tratada com isocianatoacetato de etila (0,043 ml, 3,916 mmoles) e a solução é agitada durante a noite. O solvente é removido *in vacuo* e o produto bruto
25 é dividido entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). As camadas são separadas e a parte aquosa é extraída com acetato de etila (2 x 50 ml). As partes orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir um óleo. Trituração com acetato de etila produz o composto do título.

30 Exemplo 17

Éster etílico de ácido 3-[3-(4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureído]-propiónico

Este composto é preparado por um procedimento análogo ao

éster etílico de ácido 3-{3-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ila]-ureído}-propiónico (Exemplo 14) mediante a substituição de bromidrato de 4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) com 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (ver Exemplo 16 para referência).

5 Exemplo 18

1-Metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-uréia

18a) (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico:

A uma solução agitada de carbonildiimidazol (3,91 g, 24,2 mmoles) em DCM (150 ml) é adicionado 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (preparada de acordo com o método descrito em EP 117082 A2) (3,08 g, 16,1 mmoles) de uma vez. A suspensão é agitada por 2,5 horas a 40 ° C e a mistura de reação é depois filtrada e lavada com DCM para proporcionar o composto do título como um sólido.

18b) 1-Metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-uréia:

15 Metilamina (0,030 ml de um 40 % p/p/ solução em água, 0,351 mmol) é adicionada a uma suspensão agitada de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (18a) (0,1 g, 0,351 mmol) em DMF (3 ml). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois o solvente é removido *in vacuo*. O produto bruto é dissolvido em THF/DMF (10:1, 3 ml) e passado através de uma resina de isocianato sustentada por polímero (0,9 g, 1,1 mmol/g de carga) e lavado completamente com THF. A solução é concentrada *in vacuo* e o resíduo lavado com acetato de etila e metanol para proporcionar o composto do título.

25 Exemplo 19

N-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à (4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (Exemplo 1) mediante a substituição de 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) neste procedimento com 1-30 (2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona e mediante a substituição de pirazin-2-il-tiouréia (1a) com N-acetiltiouréia. 1-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona foi preparada de acordo com um método descrito em Tetrahedron Letters,

Vol,25, No, 5, pp 515-518, 1984. (Autores: Claude Erre et al.)

Exemplo 20

1-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia

5 20a) Bromidrato de 5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

A uma solução agitada de 1-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona (0,8 g, 4,9 mmoles) em dioxano (20 ml) esfriada para 5 a 10 ° C é adicionado por gotejamento bromo (0,25 ml, 4,9 mmoles) em DCM (1 ml). Após a adição estar completa, a mistura de reação é concentrada *in vacuo* e o produto bruto é dissolvido em etanol (20 ml). A solução é tratada com tiouréia (0,373 g, 49 mmoles) e a mistura de reação é aquecida a 60° C por 30 minutos. A mistura é filtrada e o precipitado amarelo é lavado com etanol, éter dietílico e secado *in vacuo* para produzir o composto do título.

20b) 5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

15 A uma solução agitada de bromidrato de 5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (3,29 g, 11 mmoles) em metanol (30 ml) é adicionado metóxido de sódio (2 ml de um 30% solução em metanol, 11 mmoles). A mistura resultante é filtrada através de material de filtro Celite™ e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título.

20 20c) [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (exemplo 18a) mediante a substituição 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina com 5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina.

20d) 1-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia

30 O composto do título é preparado por um procedimento análogo à 1-metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-uréia (exemplo 18b) mediante a substituição de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (exemplo 18a) com [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico e mediante a substituição metilamina

com 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina. A preparação de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina é descrita anteriormente.

Exemplos de 21 a 23

Estes compostos, a saber, 1-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-uréia, éster terc-butílico de ácido 3-[3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureído]-propiónico e 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-uréia, são preparados pelo mesmo procedimento como o exemplo 18 substituindo metilamina (parte 18b) neste exemplo com a amina apropriada.

10 Exemplo 24

N,N-Dimetil-3-[3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureído]-propionamida

A uma suspensão agitada de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (exemplo 18a) (0,15 g, 0,526 mmol) em dioxano (10 ml) é adicionado 3-amino-N,N-dimetil-propionamida (0,046 g, 0,526 mmol) de uma vez. A mistura de reação é aquecida em refluxo por 2 horas. A mistura de reação é deixada esfriar para a temperatura ambiente e o solvente é removido *in vacuo*. Trituração com éter/acetato de etila produz o composto do título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 25

20 N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida

a) 1-[2-(4-Metóxi-benzilamino)-4-metil-tiazol-5-ila]-etanona:

Uma suspensão agitada de 3-cloro,2,4-pentanediona (1,0 g, 7,43 mmoles) e 1-(4-metóxi benzila)-2-tiouréia (1,46 g, 7,43 mmoles) em metanol (10 ml) é tratada com piridina (0,6 ml). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 horas e depois o solvente é removido *in vacuo*. O resíduo bruto é triturado com éter para produzir o composto do título como um sólido branco.

b) (E)-3-Dimetilamino-1-[2-(4-metóxi-benzilamino)-4-metil-tiazol-5-ila]-propenona:

30 Uma suspensão agitada de 1-[2-(4-Metóxi-benzilamino)-4-metil-tiazol-5-ila]-etanona (25a) (1,0 g, 3,62 mmoles) em DMF:DMA (10 ml) é aquecida para 100° C durante a noite. A mistura de reação é concentrada *in*

vacuo para produzir um óleo marrom, que seguinte a trituração com acetato de etila proporciona o composto do título como um sólido laranja.

c) (4-Metóxi-benzila)-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amina:

5 A uma suspensão agitada de (E)-3-dimetilamino-1-[2-(4-metóxi-benzilamino)-4-metil-tiazol-5-ila]-propenona (25b) (0,585 g, 1,77 mmol) e bromidrato de morfolinaformamidina (0,557 g, 2,65 mmoles) em 2-metoxietanol (10ml) é adicionado hidróxido de sódio (0,142 g, 3,54 mmoles).
10 A mistura de reação é agitada e aquecida para 115° C por 12 horas. O solvente é removido *in vacuo* e triturado com acetato de etila para proporcionar um sólido laranja claro. Outra purificação por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etil-hexano (1:1) produz o composto do título.

d) 4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

15 Uma solução que compreende (4-metóxi-benzila)-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amina (25c) (0,45 g, 1,13 mmol) em ácido trifluoroacético : água (95:5) (10 ml) é aquecida a 75° C por dias. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo bruto é dissolvido em acetato de etila. O pH é ajustado para pH 12 usando 2N hidróxido de sódio e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com acetato de etila
20 (2 x 30 ml). As partes orgânicas são combinadas e lavadas com salmoura (50 ml), secadas por MgSO₄ e concentradas *in vacuo* para produzir o composto do título como um sólido marrom.

e) N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida:

25 Anidrido acético (3 ml) é adicionado à 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (25d) (0,045 g, 0,162 mmol) e a mistura de reação é aquecida para 60° C por 1 hora. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo bruto é dissolvido em acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com solução de carbonato de sódio, salmoura, secada por MgSO₄ e concentrada *in vacuo*
30 para produzir um óleo marrom. O resíduo bruto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etil-hexano (3:2) para proporcionar o composto do título.

Exemplo 26

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia

- a) [4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (exemplo 18a) mediante a substituição de 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (ver exemplo 16 para referência) com 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (25d).

b) 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à 1-metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-uréia (exemplo 18b) mediante a substituição de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (exemplo 18a) com [4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (26a) e mediante a substituição de metilamina com 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina. A preparação de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina é descrita no exemplo 20d etapas de 1 a 4.

Exemplo 27

N-[5-(2-Ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (25e) mediante a substituição de bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c) com cloridrato de ciclopropanocarboxamidina.

Exemplo 28

N-[5-(2-Isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (25e) mediante a substituição bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c) com cloridrato de isobutiramidina.

Exemplo 29

N-[4-Metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (25e) mediante a substituição de bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c) com cloridrato de acetamidina.

Exemplo 30

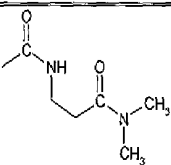
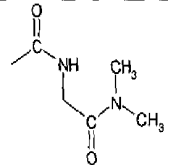
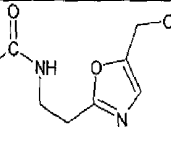
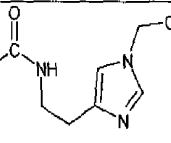
N-[4-Metil-5-(2-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (25e) mediante a substituição de bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c) com cloridrato de nicotinamidina.

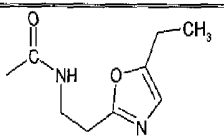
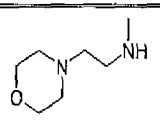
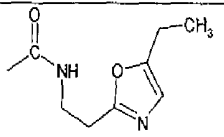
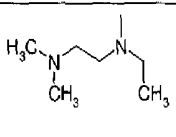
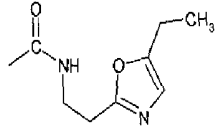
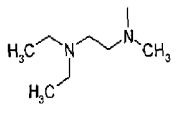
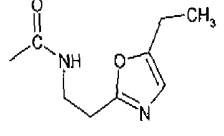
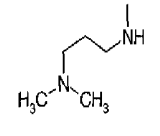
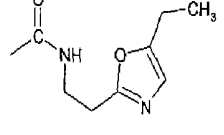
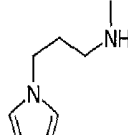
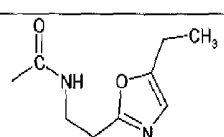
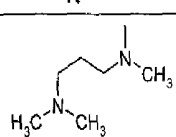
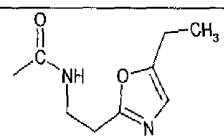
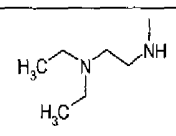
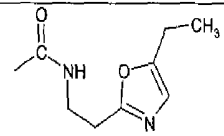
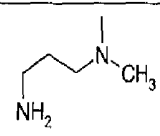
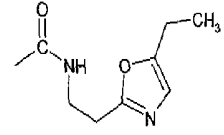
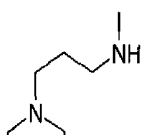
Os compostos especialmente preferidos de fórmula I também incluem compostos de fórmula XXI

onde R¹, Y, R^a e R^b são como mostrados na Tabela 2 abaixo, os métodos de preparação sendo descritos em seguida. A tabela também mostra os dados de espectrometria de massa. Os Exemplos estão na forma livre.

TABELA 2

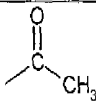

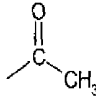
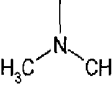
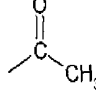
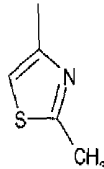
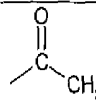
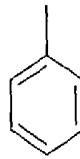
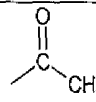
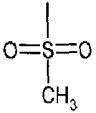
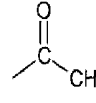

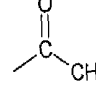
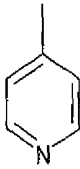
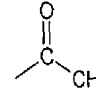
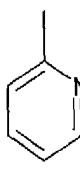
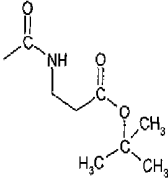

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
31		C	-CH ₃	-CH ₃	362,2
32		C	-CH ₃	-CH ₃	348,2
33		C	Cl	H	392,1
34		C	Cl	H	391,0

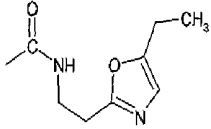

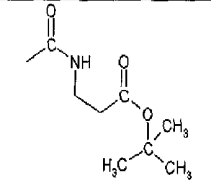
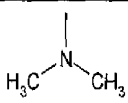
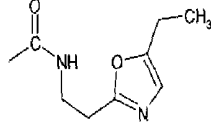
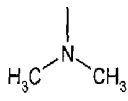
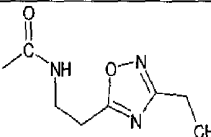
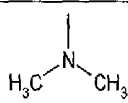
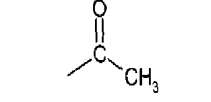
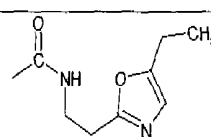
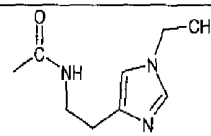
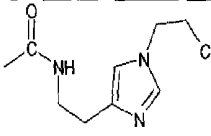
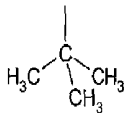
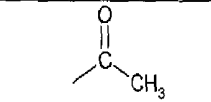
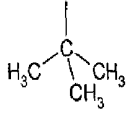
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
35		C	Cl	H	405,1
36		C	Cl	H	278,0
37		C	Cl	H	393,2
38		N		-CH ₃	419,2
39		N		-CH ₃	349,2
40		N		-CH ₃	435,1
41		N		-CH ₃	451,2
42		N		-CH ₃	416,2
43		N		-CH ₃	473,3
44		N		-CH ₃	439,9

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
45		N		-CH ₃	501,2
46		N		-CH ₃	487,3
47		N		-CH ₃	501,2
48		N		-CH ₃	473,3
49		N		-CH ₃	496,2
50		N		-CH ₃	487,2
51		N		-CH ₃	487,2
52		N		-CH ₃	459,2
53		N		-CH ₃	528,3

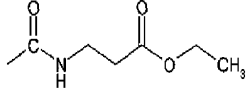
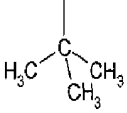
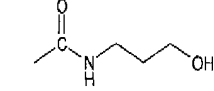
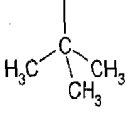
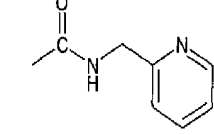
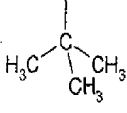
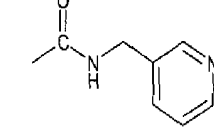
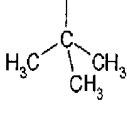
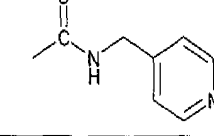
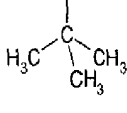
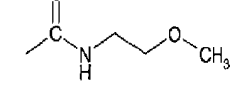
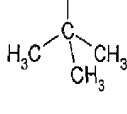
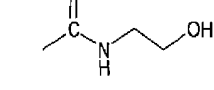
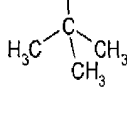
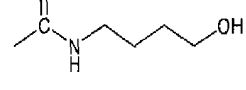
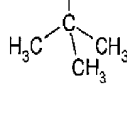
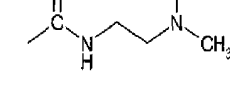
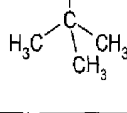
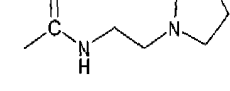
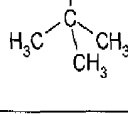
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
54		N		-CH ₃	515,2
55		N		-CH ₃	471,3
56		N		-CH ₃	403,2
57		N		-CH ₃	502,2
58		N		-CH ₃	434,2
59		N		-CH ₃	472,3
60		N		-CH ₃	486,3
61		N		-CH ₃	486,3
62		N		-CH ₃	411,2
63		N		-CH ₃	436,1

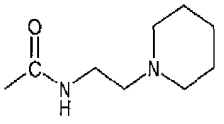
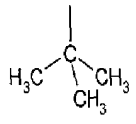
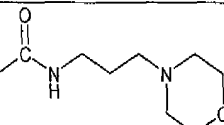
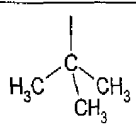
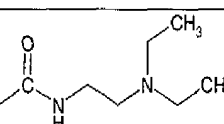
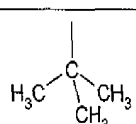
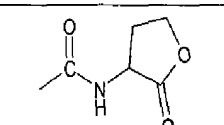
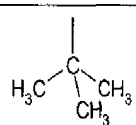
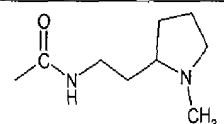
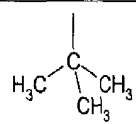
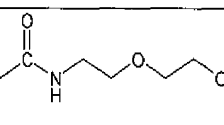
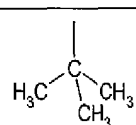
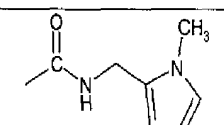
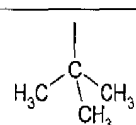
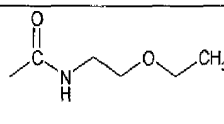
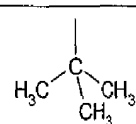
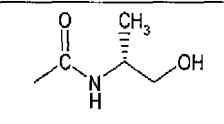
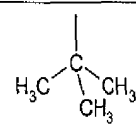
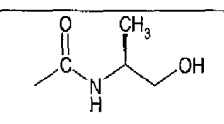
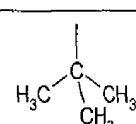
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
64		N		-CH ₃	417,2
65		N		-CH ₃	474,2
66		N		-CH ₃	381,1
67		N		-CH ₃	398,1
68		N		-CH ₃	436,2
69		N		H	459,2
70		N		H	482,2
71		N		H	482,2
72		N		H	458,3
73		N		H	292,1

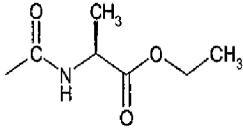
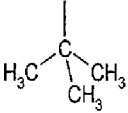
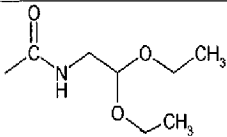
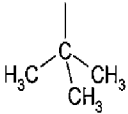
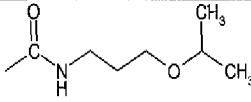
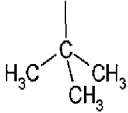
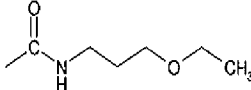
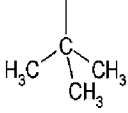
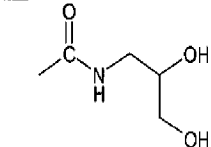
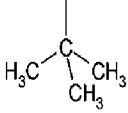
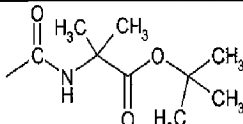
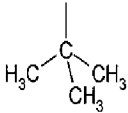
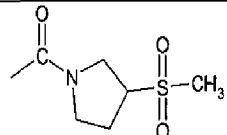
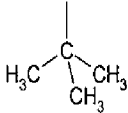
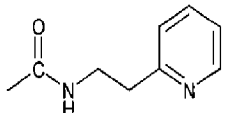
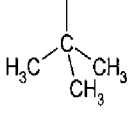
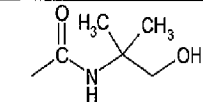
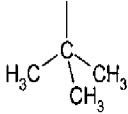
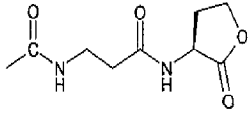
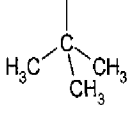
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
74		N		H	264,1
75		N		H	278,1
76		N		H	332,1
77		N		H	311,2
78		N		H	313,1
79		N		H	265,1
80		N		H	312,1
81		N		H	312,1
82		N		H	404,2

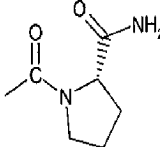
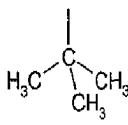
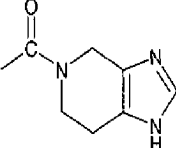
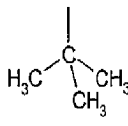
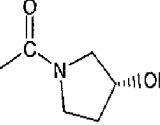
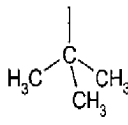
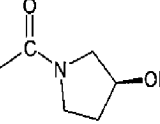
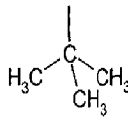
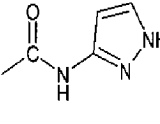
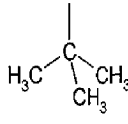
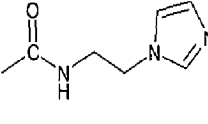
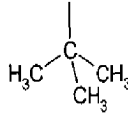
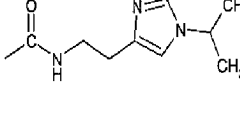
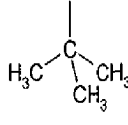
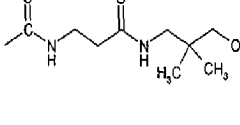
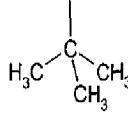
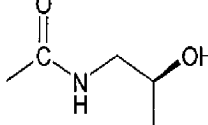
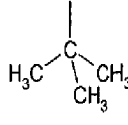
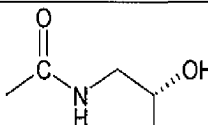
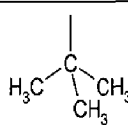
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
83		N		H	399,2
84		N		H	407,2
85		N		H	402,2
86		N		H	403,2
87		N	-CH ₃	-CH ₃	262,3
88		N	-CH ₃	-CH ₃	387,1
89		N	-CH ₃	-CH ₃	386,2
90		N	-CH ₃	-CH ₃	400,3
91	H	N		H	249,1
92		N		H	291,2

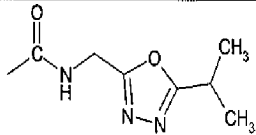
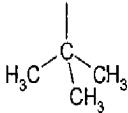
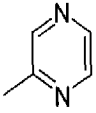
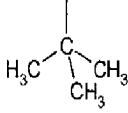
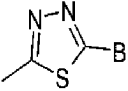
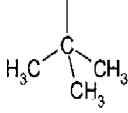
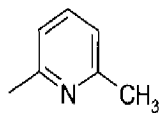
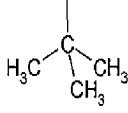
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
93		N		H	390,5
94		N		H	334,2
95		N		H	347,2
96		N		H	361,2
97		N		H	414,2
98		N		H	406,2
99		N		H	378,2
100		N		H	377,2
101		N		H	435,2
102		N		H	422,2

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
103		N		H	377,2
104		N		H	350,2
105		N		H	383,2
106		N		H	383,2
107		N		H	383,2
108		N		H	350,2
109		N		H	336,2
110		N		H	364,2
111		N		H	363,2
112		N		H	389,2

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
113		N		H	403,2
114		N		H	419,2
115		N		H	391,2
116		N		H	376,1
117		N		H	403,2
118		N		H	380,2
119		N		H	385,2
120		N		H	364,2
121		N		H	350,2
122		N		H	364,2

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
123		N		H	392,2
124		N		H	408,2
125		N		H	392,2
126		N		H	378,2
127		N		H	366,1
128		N		H	434,2
129		N		H	424,1
130		N		H	397,2
131		N		H	364,2
132		N		H	447,2

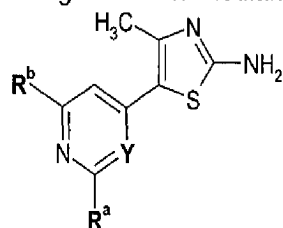
Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
133		N		H	389,2
134		N		H	398,2
135		N		H	362,2
136		N		H	362,2
137		N		H	358,2
138		N		H	386,2
139		N		H	429,3
140		N		H	449,17
141		N		H	366,26
142		N		H	366,3

Ex.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
143		N		H	-
144		N		H	327,2
145		N		H	413,1
146		N		H	340,2

Preparação de certos materiais de partida

- As abreviações usadas são como se segue: CDI é 1,1'-carbonilimidazol, DCM é diclorometano, DIPEA é diisopropiletilamina, DMF é Dimetilformamida, THF é tetrahydrofurano, HPLC é Cromatografia Líquida de Desempenho Elevado, DMF-DMA é N,N-Dimetilformamida dimetilacetal, DMSO é sulfóxido de dimetila, NMP é 1-Metil-2-pirrolidina, HCl é Ácido clorídrico, TFA é Ácido trifluoroacético, m-CPBA é ácido meta-cloroperbenzóico.
- 10 (a) Intermediários de aminotiazóis

Os seguintes intermediários de aminotiazol de fórmula (A)



A

são mostrados na Tabela 3 abaixo, seus métodos de preparação sendo descritos em seguida.

TABELA 3

Intermediário	Y	R ^a	R ^b	M/s MH+
AA	C	-CH ₃	-CH ₃	220,19
AB	C	Cl	H	-
AC	N	-SCH ₃	-CH ₃	253,02
AD	N	-SOCH ₃	-CH ₃	-
AE	N	-SCH ₃	H	239,03
AF	N	-CH ₃	-CH ₃	221,05
AG	N	-C(CH ₃) ₃	H	249,12

Intermediário AA

5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Esta é preparada como descrito no Exemplo 20(b).

5 Intermediário AB

5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

AB1) 1-Bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona:

Bromo (1,36 ml, 26 mmoles) é adicionado por gotejamento a uma solução agitada de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (Exemplo 2a, 5,0 g, 29,5 mmoles) em dioxano (150 ml) por 45 minutos a 5-10 °C. Após 20 minutos na temperatura ambiente o solvente é removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

AB2) 5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Tiouréia (1,8 g, 29,4 mmoles) é adicionado a uma solução agitada de 1-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (7,3 g, 29,4 mmoles) em etanol (150 ml). A mistura é aquecida a 60°C por 3 horas depois deixada esfriar para a temperatura ambiente e repousar por 18 h. O sal de bromidrato do composto do título se precipita durante este tempo e é removido por filtração e lavado com éter dietílico.

20 Intermediário AC

4-Metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina

AC1) 4,6-Dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina:

4,6-Dimetil-pirimidina-2-tiol (20 g, 142 mmoles) é adicionado lentamente a uma solução de hidróxido de sódio (6,3 g, 156 mmoles) em

etanol (120 ml) e água (60 ml). Iodeto de metila (9,8 ml, 156 mmoles) é adicionado por gotejamento e a mistura é agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes são removidos *in vacuo* e o resíduo é dividido entre éter dietílico (200 ml) e água (200 ml). O extrato orgânico é secado (MgSO₄) e o solvente é removido para dar o composto do título.

AC2) 1-(6-Metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

n-Butillítio (1,6 M em hexanos, 67 ml, 107 mmoles) é adicionado por gotejamento a uma solução agitada de diisopropilamina (15 ml, 107 mmoles) em THF seco (90 ml) sob argônio a -78 °C. Após 15 minutos em -78°C a 50°C a mistura é esfriada para -78°C e uma solução de 4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina (15 g, 97,4 mmoles) em THF seco (45 ml) é adicionada por gotejamento. A reação é agitada por 2,5 horas a -78°C depois N-metóxi-N-metilacetamida (10,4 ml, 97,4 mmoles) é adicionada por gotejamento. A reação é deixada se aquecer para a temperatura ambiente por 1 hora seguido por resfriamento brusco com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 ml). A mistura é concentrada para remover a maioria do THF depois dividida entre água (200 ml) e DCM (200 ml). O extrato orgânico é separado, secado (MgSO₄), e o solvente é removido para proporcionar o composto do título. O material é uma mistura de formas ceto e enol como observado por ¹H RMN (CDCl₃)

AC3) 1-Bromo-1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

Bromo (1,46 ml, 28,5 mmoles) é adicionado a um solução esfriada (5 - 10 °C) rapidamente agitada de 1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (7,0 g, 35 mmoles) em dioxano (100 ml) por 30 minutos. A reação é deixada se aquecer para a temperatura ambiente e o solvente é removido *in vacuo* para produzir o composto do título que é usado imediatamente na próxima etapa.

AC4) 4-Metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

Tiouréia (2,7 g, 35 mmoles) é adicionada a uma solução agitada de 1-bromo-1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (AC3) em etanol (100 ml) a 60 °C. Após 30 minutos a reação é deixada esfriar para a temperatura ambiente. Após repousar por 18 horas o sal de bromidrato do

composto do título é removido por filtração e lavado com éter dietílico. O produto é dissolvido em água e 2M hidróxido de sódio é adicionado para precipitar o composto do título como a base livre.

Intermediário AD

5 5-(2-Metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

m-CPBA (57 - 86 % de pureza, 6,0 g, 20-30 mmoles) é adicionado em porções a um solução/suspensão com agitação rápida de 4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (6,0 g, 23,8 mmoles) em diclorometano seco (200 ml) a 0 °C. Após a adição (15 minutos)

10 a reação é deixada se aquecer lentamente para a temperatura ambiente. A mistura é cuidadosamente adicionada à solução saturada de bicarbonato de sódio (300 ml), agitada, e o extrato orgânico é separado e secado (MgSO₄). Este primeiro extrato contém uma mistura 1:1 de sulfóxido e sulfona. A fase aquosa é depois dividida com clorofórmio para extrair o composto do título
15 como sólido amarelo.

Intermediário AE

4-Metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina

Este material é preparado pelo procedimento delineado para o intermediário AC, substituindo 4,6-dimetil-pirimidina-2-tiol na primeira etapa
20 (AC1) com 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidina.

Intermediário AF

5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

AF1) 2,4,6-Trimetil-pirimidina:

Este material é preparado seguindo os protocolos descritos em
25 Helvetica Chimica Acta, Vol. 64, No, 1, pp 113-152, 1981. (Autores: K. Burdeska, H. Fuhrer, G. Kabas and A.E. Siegrist)

AF2) 1-Bromo-1-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

Este material é preparado a partir de 2,4,6-trimetil-pirimidina seguindo o protocolo da etapa 2 usado para preparar 1-bromo-1-(6-metil-2-
30 metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (AC3) a partir de 4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina (AC1).

AF3) 5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Este material é preparado pela reação de 1-bromo-1-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona com tiouréia seguindo o procedimento descrito por intermediário AC4.

Intermediário AG

5 5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este composto é preparados por dois diferentes métodos:

Método a:

O composto do título é preparado por um procedimento análogo à N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (25e) mediante a substituição bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c) com cloridrato de terc-butilcarbamida.

Método b:

AG1) 2-terc-Butil-4-metil-pirimidina:

Seguindo um protocolo descrito em Helvetica Chimica Acta, Vol,64, No,1, pp 113-152, 1981. (Autores: K. Burdeska, H. Fuhrer, G. Kabas e A.E. Siegrist), metóxido de sódio (30 % em peso em metanol, 28 ml, 146 mmoles) é adicionado por gotejamento durante 2 horas a uma solução agitada de cloridrato de terc-butilcarbamida (10 g, 73 mmoles) e acetilacetaldéido dimetil acetal (10,75 ml, 80 mmoles) em metanol a 60 °C. Após agitação por um adicional de 6 horas a 50°C o solvente é removido *in vacuo* e o resíduo é diluído com água (500 ml). A solução é levada para pH 7,0 mediante a adição de 6M HCl e extraída com diclorometano (3 x 300 ml). Após secagem (MgSO₄) o solvente é removido para dar o produto como um óleo.

25 AG2) 1-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

Este material é preparado a partir de 2-terc-butil-4-metil-pirimidina seguindo o protocolo delineado para o intermediário AC2.

AG3) 1-Bromo-1-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

Bromo (3,25 g, 20,7 mmoles) em clorofórmio (20 ml) é adicionado por gotejamento durante 5 horas a uma solução agitada de 1-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (4,0 g, 20,7 mmoles) em dioxano (300 ml) mantida em 10 a 15 °C. Quando a adição estiver completa o solvente é

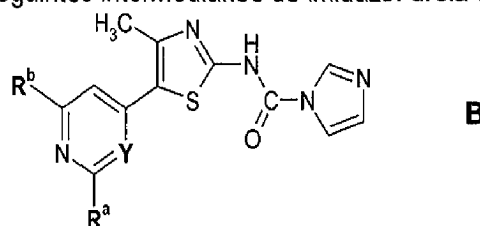
removido *in vacuo* para dar o composto do título como um sal de bromidrato.

AG4) 5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

- 1-Bromo-1-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (1 g, 37 mmoles) é agitada em etanol (40 ml) a 70°C. Tiouréia (280 mg, 37 mmoles) é adicionada e a agitação continuou por 1 hora a 70°C. Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura é filtrada para proporcionar o composto do título como o sal de bromidrato. Se exigido, o produto é dissolvido em 1M ácido clorídrico aquoso e a solução é levada para pH 8 mediante a adição de solução de hidróxido de sódio para precipitar o composto do título como a base livre.

(b) Intermediários de imidazol-uréia

Os seguintes intermediários de imidazol-uréia de fórmula (B)



são mostrados na Tabela 4 abaixo, cujo método de preparação sendo descrito em seguida.

15 TABELA 4

Intermediário	Y	R ^a	R ^b	Material de Partida	Método
BA	C	-CH ₃	-CH ₃	AA	Ba
BB	C	Cl	H	AB	Bb
BC	N	-SCH ₃	-CH ₃	AC	Bb
BD	N	-SOCH ₃	-CH ₃	AD	Bb
BE	N	-SCH ₃	H	AE	Bb
BF	N	-CH ₃	-CH ₃	AF	Ba
BG	N	-C(CH ₃) ₃	H	AG	Ba

Método (Ba)

- Uma suspensão do aminotiazol (13,4 mmoles) e 1,1'-carbonildiimidazol (2,4 g, 14,7 mmol, 1,1 equivalente) em CH₂Cl₂ (75 ml) é aquecida a 40°C - refluxo sob argônio até que nenhum material de partida

permaneça (30 minutos a 5 horas) como determinado por HPLC e RMN. Quando esfriado o precipitado sólido é removido por filtração. Este sólido consiste no intermediário de imidazol-uréia (B) juntamente com quantidades variáveis do isocianato e imidazol correspondentes. Este sólido é usado nas

5 etapas subseqüentes visto que o intermediário de imidazol-uréia e o intermediário de isocianato são igualmente adequados como precursores de uréias.

Os seguintes intermediários são preparados por este método: [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BA), [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de

10 ácido imidazol-1-carboxílico (BG), [5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BF).

Método (Bb)

Trietilamina ou hidreto de sódio (7,17 mmol, 1,1 equivalente) é

15 adicionado a uma suspensão agitada do aminotiazol (base livre ou sal de bromidrato, 6,53 mmoles) e carbonildiimidazol (1 – 2 equivalentes) em CH_2Cl_2 seco (40 ml) contendo algumas gotas de DMF para auxiliar a solubilidade se necessário. A reação é aquecida em refluxo sob argônio até que nenhum material de partida reste (18 horas) como determinado por

20 HPLC e RMN. Quando esfriado o precipitado sólido é removido por filtração e lavado com éter dietílico. Este sólido consiste no intermediário de imidazol-uréia (B) juntamente com quantidades variáveis do isocianato e imidazol correspondentes. Este sólido é usado nas etapas subseqüentes visto que o intermediário de imidazol-uréia e o intermediário de isocianato são

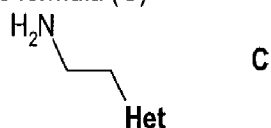
25 igualmente adequados como precursores de uréias.

Os seguintes intermediários são preparados por este método: [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BB), [4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BC), [5-(2-metanossulfinil-6-metil-

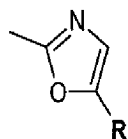
30 pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BD), e [5-(2-metanossulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BE).

(c) Intermediário de amina

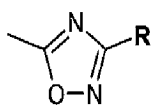
Muitos dos intermediários de amina (C) que são usados para preparar os compostos finais dos Exemplos na Tabela 2 são comercialmente disponíveis ou são preparados por métodos padrão. A 5
preparação de certos intermediários de amina que não são facilmente disponíveis comercialmente é dada abaixo. Estes são os seguintes intermediários de amina de fórmula (C)



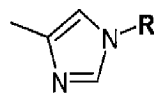
onde Het é um dos seguintes:



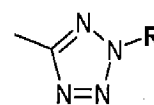
CA



CB



CC



CD

e são como apresentados na Tabela 5 abaixo.

10 TABELA 5

Intermediário	Het	R
CA	CA	-CH ₂ CH ₃
CB	CB	-CH ₂ CH ₃
CC1	CC	-CH ₂ CH ₃
CC2	CC	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CC3	CC	-CH(CH ₃) ₂
CD	CD	-CH ₂ CH ₃

Intermediário CA

2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina (Preparada anteriormente)

15 Etapa 1) Éster benzílico de ácido [2-(2-Hidróxi-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

Uma mistura que compreende Z-Beta-Ala-OH (9,0 g, 40,3 mmoles), EDCI.HCl (10,0 g, 52,4 mmoles), hiroxibenzotriazol (5,45 g, 40,3 mmoles), trietilamina (7,3 ml, 52,4 mmoles) em DCM (150 ml) é agitada a 0 °C por 30 minutos. 1-Amino-2-butanol (4,2 ml, 44,3 mmoles) é adicionado de

uma vez e a agitação continua por 1 hora. A mistura de reação é diluída com água (150 ml) e extraída com diclorometano (2 x 150 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secadas por $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir um sólido branco bruto. O produto é purificado por
5 cromatografia em sílica eluindo com etanol-acetato de etila (1:10) para dar o composto do título.

Etapa 2) Éster benzílico de ácido [2-(2-Oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

A uma solução agitada de cloreto de oxalila (2 M em DCM) (13,35 ml, 26,5 mmoles) em DCM seco a $-78\text{ }^{\circ}C$ é adicionado por
10 gotejamento DMSO (2,5 ml, 35,4 mmoles). Após agitação por 15 minutos, a mistura de reação é tratada com uma solução de éster benzílico de ácido [2-(2-hidróxi-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico (etapa 1) (6,5 g, 22,1 mol) em DCM seco (40 ml). Trietilamina (13 ml) é adicionada após 1 hora e após agitação a $-78\text{ }^{\circ}C$ por 90 minutos, a mistura de reação é deixada se aquecer para a
15 temperatura ambiente. A reação é diluída com DCM (100 ml) e lavada com HCl (1M, 200 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (200 ml), água (200 ml) e salmoura (200 ml). A parte orgânica é secada por $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título como um sólido branco.

20 Etapa 3) Éster benzílico de ácido [2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico:

A uma suspensão agitada de trifenilfosfeno sustentada por polímero (19,6 g, 58,9 mmoles) em DCM (250 ml) é adicionado iodo (14,95 g, 58,9 mmoles). Após agitação na temperatura ambiente por 10 minutos, a mistura é tratada com trietilamina (16,4 ml, 117,5 mmoles) seguido por uma
25 solução de éster benzílico de ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico (etapa 2) (6,88 g, 23,5 mmoles) em DCM (50 ml). A mistura de reação é agitada durante a noite e depois filtrada através de material de filtrante Celite™, lavada completamente com DCM (500 ml) e o solvente removido *in vacuo* para produzir o composto do título como um sólido marrom.

30 Etapa 4) 2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina:

Formiato de amônio (0,316 g, 5 mmoles) é adicionado a uma solução de éster benzílico de ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico

- (etapa 3) (1,66 mmol) em metanol (15 ml) e 10 % Pd em Carbono (125 mg) é adicionado sob uma atmosfera inerte. A mistura é agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é evaporado. O resíduo é diluído com diclorometano, filtrado para remover sólido não dissolvido e o solvente é removido. O resíduo é dissolvido em DCM e tratado com 1M solução aquosa de hidróxido de sódio (5 ml). O extrato orgânico é separado, secado (MgSO_4), filtrado e o solvente é removido. Cristalização a partir de acetato de etila / diclorometano proporciona o composto do título.
- 5
- 10 Intermediário CB
2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina
Etapa 1) N-Hidróxi-propionamidina:
Etanol (100 ml) seguido por cloridrato de hidroxilamina (5,0 g, 72 mmoles) é adicionado a uma solução de K_2CO_3 (9,93 g, 72 mmoles) em água (25 ml). Propionitrila (5,13 ml, 72 mmoles) é depois adicionada e a mistura é aquecida em refluxo por 18 horas. Após esfriamento, o solvente é removido *in vacuo* e etanol é adicionado para dissolver o produto. A solução é separada a partir de qualquer sólido não dissolvido e o solvente é removido para deixar ficar o composto do título como um óleo amarelo.
- 15
- 20 Etapa 2) éster terc-butílico de ácido [2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbâmico:
N-Hidróxi-propionamidina (0,10 g, 1,15 mmol) em DMF (2 ml) é adicionado a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,05 g de uma dispersão a 60 % em óleo, 1,26 mmol) em DMF (20 ml) na presença de peneiras moleculares (0,1 g). O frasco de reação é depois imerso em um banho de óleo preaquecido a 50°C e a agitação continuou por 5 min. Éster etílico de ácido 3-terc-Butoxicarbonilamino-propiónico (0,25 g, 1,15 mmol) em DMF (2 ml) é adicionado por 5 minutos. Após 3 horas a 50°C a mistura é esfriada para 0°C e água (3 ml) é adicionada. A mistura é deixada se aquecer para a temperatura ambiente depois filtrada através de material filtrante Celite®, lavagem com acetato de etila, e o solvente é removido. Purificação por cromatografia, eluindo com hexano:acetato de etila (3:1)
- 25
- 30

proporciona o composto do título.

Etapa 3) 2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina:

TFA (0,5 ml) é adicionado a uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido [2-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbâmico (0,093 g, 0,39 mmol) em DCM (1 ml). Após 1 hora os solventes são removidos para proporcionar o composto do título.

Intermediários CC1, CC2, CC3

Estes compostos, a saber, 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC1), 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC2) e 2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC3) são preparados mediante a alquilação de 7,8-dihidro-6H-imidazo[1,5-c]pirimidin-5-ona com o brometo de alquila apropriado seguido por hidrólise como descrito em R. Jain and L. A. Cohen, Tetrahedron, (1996), 52, 5363-5370.

Intermediário CD

15 2-(2-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina

Etapa 1) Éster terc-butílico de ácido [2-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbâmico:

Uma solução de éster terc-butílico de ácido [2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbâmico (preparado pelos protocolos delineados em N. A. Delaney, G. C. Rovnyak and M. Loots, relatório descritivo da patente Européia EP 449523) (1,0 g, 4,69 mmoles) em THF seco (20 ml) é tratada com uma dispersão a 60 % de hidreto de sódio em óleo mineral (0,19 g, 4,69 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Iodeto de etila (0,375 ml, 4,69 mmoles) é adicionado e a mistura de reação é aquecida em refluxo por 7 horas, depois diluída com acetato de etila e filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo purificado cromatografia em sílica instantânea (elução 3:2 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto do título, éster terc-butílico de ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbâmico, eluído primeiro e éster terc-butílico de ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbâmico, eluído segundo.

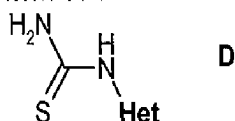
Etapa 2) 2-(2-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina:

Éster terc-butílico de ácido [2-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-

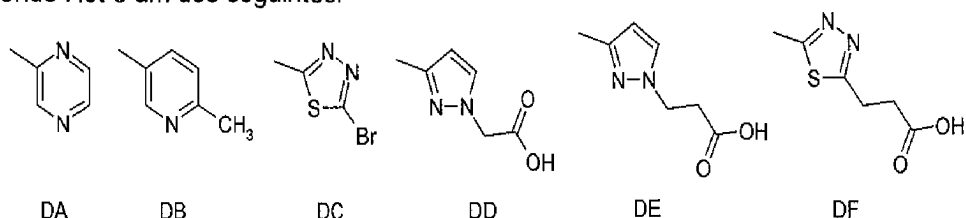
carbâmico (0,33 g, 1,36 mmol) é dissolvido em diclorometano (3 ml) e tratado com ácido trifluoroacético (1 ml) e agitado na temperatura ambiente por 3 horas. O solvente é removido para proporcionar o composto do título como o sal de TFA.

5 (d) Intermediários de tiouréia

Os seguintes intermediários de tiouréia de fórmula (D)



onde Het é um dos seguintes:



são preparados como descrito em seguida.

Intermediário DA

Pirazin-2-il-tiouréia

- 10 A preparação deste material é descrito anteriormente (Exemplo 1a)

Intermediários de DB e DC

- A saber, (6-Metil-piridin-3-il)-tiouréia (DB) e (5-Bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiouréia (DC), são preparados por um processo similar à pirazin-2-il-tiouréia (DA) mediante a substituição de aminopirazina no Exemplo 1a com a amina heterocíclica apropriada.

Intermediário DD

Ácido (3-Tioureído-pirazol-1-il)-acético

Etapa 1) 2-(1H-Pirazol-3-il)-isoindole-1,3-diona:

- 20 1H-Pirazol-3-ilamina (2 g, 24 mmoles) e éster etílico de ácido 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (5,3 g, 24 mmoles) são agitados em THF (70 ml) na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é depois concentrada na metade do volume e filtrada para remover o composto do título que é lavado com metanol seguido por éter dietílico.

- 25 Etapa 2) Éster terc-butilico de ácido [3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

pirazol-1-ila]-acético:

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,538 g, 13,4 mmoles) é adicionado a uma solução agitada de 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (2,39 g, 11,2 mmoles) em DMF seco (25 ml) na temperatura ambiente. Após 5 10 minutos bromoacetato de terc-butila (1,81 ml, 11,2 mmoles) é adicionado e a reação é agitada por 18 horas. A reação é resfriado bruscamente com água (1 ml), acetato de etila (150 ml) é adicionado e as fase orgânica é lavada com água (3 x 100 ml) seguido por salmoura (1 x 100 ml). O solvente é removido e o produto é purificado por cromatografia em sílica (eluição 10 gradiente: acetato de etila – hexano) para dar o composto do título.

Etapa 3) Éster terc-butílico de ácido (3-Amino-pirazol-1-il)-acético:

Hidrato de hidrazina (0,27 ml, 6,69 mmoles) é adicionado a uma solução agitada de éster terc-butílico de ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirazol-1-ila]-acético (2,18 g, 6,69 mmoles) em etanol (12 ml). A 15 reação é agitada a 90°C por 2,5 horas. Quando fria, a reação é diluída com etanol (50 ml) e o precipitado branco é removido por filtração, lavagem com mais etanol (250 ml). O filtrado combinado é evaporado para secura e diclorometano (100 ml) é adicionado. Após filtrar novamente, o filtrado é evaporado para dar o composto do título como um óleo incolor.

20 Etapa 4) Éster terc-butílico de ácido [3-(3-Benzoil-tioureído)-pirazol-1-ila]-acético:

Éster terc-butílico de ácido (3-Amino-pirazol-1-il)-acético (1,05 g, 5,33 mmoles) é adicionado por gotejamento sob argônio a uma solução agitada de isotiocianato de benzoíla (0,754 ml, 5,4 mmoles). Após agitação 25 por 5 minutos a mistura de reação é despejada em água e o composto do título, um precipitado amarelo, é coletado e secado.

Etapa 5) ácido (3-Tioureído-pirazol-1-il)-acético:

Uma suspensão agitada de éster terc-butílico de ácido [3-(3-benzoil-tioureído)-pirazol-1-ila]-acético (0,823 g, 2,28 mmoles) em 2M NaOH 30 (2 ml) é aquecida a 100°C por 30 minutos. Quando fria, a mistura é acidificada para pH 3 com 1M HCl. A mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é separadas e a fase aquosa é evaporada para secura

para proporcionar o composto do título como um sal de cloridrato misturado com cloreto de sódio.

Intermediário DE

Ácido 3-(3-Tioureído-pirazol-1-il)-propiónico

- 5 Este material é preparado por um procedimento análogo ao ácido (3-tioureído-pirazol-1-il)-acético (intermediário DD) mediante a substituição de bromoacetato de terc-butila na etapa 2 com éster terc-butílico de ácido 3-bromo-propiónico.

Intermediário DF

- 10 Ácido 3-(5-Tioureído-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico

Etapa 1) Éster metílico de ácido 3-(5-Amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

- Éster metílico de ácido 3-clorocarbonil-propiónico (4,4 g, 29 mmoles) é adicionado por gotejamento a uma suspensão agitada de semicarbazida (4,0 g, 44 mmoles) em THF (25 ml) a 0 °C. Após agitação na temperatura ambiente por 1 hora, o solvente é removido para dar um sólido branco. Tolueno (30 ml) é adicionado seguido pela adição por gotejamento de ácido metano sulfônico (3,37 ml, 52 mmoles) depois a reação é aquecida a 70°C por 3 horas. A mistura é concentrada *in vacuo* e metanol (30 ml) é adicionado. Amônia aquosa é depois adicionada com agitação até que uma mistura básica seja obtida. Os solventes são removidos e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica eluindo com clorofórmio : metanol (10:1) para dar o produto do título.
- 15
- 20

Etapa 2) Éster metílico de ácido carbetóxi-3-(5-tioureído-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

- 25 Carbetoxiisocianato (0,49 ml, 3,73 mmoles) em diclorometano seco (10 ml) é adicionado por gotejamento na temperatura ambiente a uma suspensão agitada de éster metílico de ácido 3-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico (0,666 g, 3,56 mmoles) em DCM (20 ml). A reação é agitada sob argônio na temperatura ambiente por 18 h depois o solvente é removido para proporcionar o composto do título.
- 30

Etapa 3) Ácido 3-(5-tioureído-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

Éster metílico de ácido carbetóxi-3-(5-tioureído-[1,3,4]tiadiazol-2-

il)-propiônico (0,675 g, 2,91 mmoles) é colocado em suspensão em 2M NaOH (8 ml) e a reação é agitada em refluxo por 3,5 horas. Quando fria, a solução é acidificada para pH 3 com 6M HCl e o composto do título é removido por filtração e secado.

5 Preparação dos Exemplos Específicos

Procedimento Geral A para a preparação de uréias mediante a reação dos intermediários de imidazol-uréia de fórmula B com os intermediários de amina de fórmula C:

A amina (0,12 mmol) é adicionada a uma solução / suspensão do intermediário de imidazol-uréia (0,11 mmol) em DMF (1,0 ml). Trietilamina pode ser adicionada para intensificar a taxa de reação e especialmente se um ou ambos materiais de partida estiverem presentes como um sal (1,1 equivalente Et_3N per equiv. sal). A mistura de reação é submetida a ondas sonoras se necessário até que uma solução transparente fosse obtida. A reação é deixada prosseguir entre a temperatura ambiente e 70°C até que o material de partida seja consumido (30 min a 24 horas). Quando completa, a mistura é concentrada *in vacuo* para remover o solvente. O produto é convenientemente purificado mediante a dissolução do resíduo bruto em THF (2 ml) e adição deste ao isocianato sustentado por polímero (Argonaut Technologies, 0,5 g, 1,10 mmol) que foi pré-intumescido com THF (2 ml). A mistura de reação é deixada gotejar através da resina sob gravidade e o solvente é removido *in vacuo* para produzir o composto do título. Alternativamente o produto é purificado por um procedimento padrão, por exemplo, cristalização, cromatografia ou HPLC.

25 Exemplo 31

3-{3-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureido}-N,N-dimetil-propionamida

A uma solução agitada de [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (Intermediário BA) (0,05 g, 0,16 mmol) em DMF (1,5 ml) sob uma atmosfera inerte é adicionado 3-amino-N,N-dimetil-propionamida (Amina) (0,018 g, 0,16 mmol). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente é

removido *in vacuo* e o resíduo bruto resultante é dissolvido em THF e passado através de um tampão de resina de isocianato sustentado por polímero (0,5 g, pré-lavado com THF). A solução é concentrada *in vacuo* e o resíduo bruto é triturado com éter-acetato de etila para proporcionar o
5 composto do título como um sólido amarelo.

Exemplos de 32 a 38

Estes compostos, a saber, 2-{3-[5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-N,N-dimetil-acetamida, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-uréia e 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia são preparados pelo procedimento geral A usando o intermediário de imidazol uréia (B) e amina (C) apropriados.
15

Exemplo 39

N-(5-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida

20 Etapa 1) N-[4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-6-metil-pirimidin-2-ila]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina:

N,N,N'-Trimetil-etano-1,2-diamina (0,62 g, 6,16 mmoles) é adicionada a uma solução agitada de 5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Intermediário AD, 0,33 g, 1,23 mmol) em NMP
25 (15 ml). A reação é aquecida a 70°C por 18 horas depois o solvente é removido *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia de fase reversa (sistema cromatográfico C18 Jones Flashmaster , condições de eluição gradiente MeCN/H₂O) para dar o produto do título.

30 Etapa 2) N-(5-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida:

N-[4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-6-metil-pirimidin-2-ila]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (0,020 g, 0,065 mmol) em anidrido acético (1 ml) é

aquecida a 60°C por 2 horas. Quando fria, o solvente é removido *in vacuo* e o resíduo é dividido entre acetato de etila (30 ml) e água (30 ml). O extrato orgânico é removido, secado ($MgSO_4$) e o solvente removido para dar o composto do título.

5 Exemplo 40

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia

Este composto é preparado pela oxidação de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia com m-CPBA (ácido meta-cloroperóxi-benzóico) seguindo o protocolo usado para preparar 5-(2-Metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (intermediário AD).

Exemplo 41

15 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonyl-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia

Ácido meta-cloroperoxibenzóico ou m-CPBA (57 a 86 % de pureza, 0,438 g, 1,8 mmol) é adicionado em porções a um solução em agitação rápida de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metano-sulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (0,31 g, 0,74 mmol) em diclorometano seco (5 ml) na temperatura ambiente. Após 2 horas a mistura é diluída com diclorometano e lavada com tiosulfito de sódio aquoso e salmoura. O extrato orgânico é separado, secado por $MgSO_4$ e o solvente é removido. Purificação por cromatografia em sílica, eluindo com EtOAc, MeOH (97:3) proporciona o composto do título.

25 Exemplo 42

1-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia

Uma solução de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonyl-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (0,22 g, 0,049 mmol) e dimetilamina (2M em THF, 0,073 ml, 0,15 mmol) em DMF (1 ml) é aquecida a 70°C por 18 horas. O solvente é removido e o produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etila para dar

o composto do título.

Exemplo 43

1-(5-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia

5 Uma solução de 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 40) (0,25 g, 0,58 mmol) e N,N,N-trimetil-etilenodiamina (0,368 ml, 2,9 mmoles) em DMF (3 ml) é aquecida a 90°C por 2 horas até que nenhum material de partida sobre. O solvente é removido e o resíduo é purificado por
10 cromatografia (sílica, eluição gradiente acetato de etila – metanol) para proporcionar o composto do título.

Exemplo de 44 a 54

Estes compostos, a saber, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-[6-metil-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-ila]-tiazol-2-ila]-uréia, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-(5-{2-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-{5-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-6-metil-pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-ila}-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-6-metil-pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia, 1-(5-{2-[(3-dimetilamino-propila)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-{5-[2-(2-dietilamino-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-ila}-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-(5-{2-[(3-amino-propila)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-ila}-tiazol-2-il)-uréia, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-pirimidin-4-ila}-tiazol-2-il)-uréia são preparados a partir de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 40) por um procedimento análogo ao Exemplo 43 usando a amina apropriada.

Exemplo 55

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-ila}-tiazol-2-il)-uréia

Etapa 1) Éster terc-butilico de ácido 2-[[4-(2-{3-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-ureído}-4-metil-tiazol-5-il)-6-metil-pirimidin-2-ilamino]-metila]-pirrolidina-1-carboxílico:

Este material é preparado a partir de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 40) e éster terc-butilico de ácido 2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por um procedimento análogo ao Exemplo 42 mas substituindo DMF por dioxano.

Etapa 2) 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-ila}-tiazol-2-il)-uréia:

Éster terc-butilico de ácido 2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico (0,299 mmol) é dissolvido em TFA (2,5 ml) na temperatura ambiente. Após 18 horas, a mistura é diluída com NaOH aquoso e o produto é extraído em acetato de etila. O extrato orgânico é separado, secado por MgSO₄ e o solvente é removido para dar o composto do título.

Exemplo 56

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metóxi-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia

Metóxido de sódio (2M em MeOH, 0,115 ml, 0,23 mmol) é adicionado a uma solução agitada de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 40) (0,050 g, 0,115 mmol) em metanol (3 ml) na temperatura ambiente. Após 18 horas, o solvente é removido e o resíduo é dissolvido em DCM e lavado com água. O produto é extraído em 1M HCl e o extrato aquoso é lavado com DCM. A fase aquosa é depois basificada com NaOH aq. e o produto é extraído em DCM. Após secagem (MgSO₄) o solvente é removido para dar o composto do título.

Exemplo 57

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-{4-metil-5-[6-metil-2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-

pirimidin-4-ila]-tiazol-2-ila]-uréia

Hidreto de sódio (0,020 mg, 0,50 mmol) é adicionado a uma solução agitada de 2-morfolin-4-il-etanol (0,084 ml, 0,69 mmol) e 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfínil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 40) (0,10 g, 0,23 mmol). A reação é aquecida a 70°C por 8 horas depois deixada esfriar e filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo é dissolvido em DCM (50 ml) e lavado com água (3 x 50 ml). O produto é extraído em 1M HCl e a fase aquosa é lavada com DCM. A fase aquosa é depois basificada com NaOH aq. e o produto é reextraído em DCM. Após secagem (MgSO₄) o solvente é removido para dar o composto do título.

Exemplo 58

1-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfínil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia

Este composto é preparado a partir de [5-(2-metanossulfínil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (intermediário de imidazol-uréia BD) e 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (intermediário de tiouréia CC1) usando o procedimento geral A.

Exemplo 59

1-(5-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia

Este material é preparado a partir de 1-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfínil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia e N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina usando o protocolo descrito para o exemplo 42 mas substituindo DMF por dioxano.

Exemplos 60 e 61

Estes compostos, a saber, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia e 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia são preparados por procedimentos análogos à 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia (Exemplo 59) usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo 62

1-[5-(2-Ciano-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia

5 Etapa 1) 1-[2-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia:

Este material é preparado a partir de [4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (intermediário de imidazol-uréia BC) e 2-(1-iso-propil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (intermediário de tiouréia CC3) usando o procedimento geral A.

10 Etapa 2) 1-[2-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia:

Este material é preparados a partir de 1-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-uréia pelo mesmo protocolo descrito para 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (Exemplo 41).

15 Etapa 3) 1-[5-(2-Ciano-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia:

20 Cianeto de sódio (0,069 g, 1,4 mmol) é adicionado a uma solução agitada de 1-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia (0,21 g, 0,47 mmol) em DMSO seco (10 ml). A reação é agitada em 50°C sob argônio por 3 horas depois o solvente é removido. O resíduo é dissolvido em DCM e lavado com água. O extrato orgânico é secado (MgSO₄) e o solvente
25 removido para dar o composto do título.

Exemplos de 63 a 72

Estes compostos, a saber, 1-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia, 1-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-uréia, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-uréia, N,N-dimetil-2-{3-

[4-metil-5-(6-metil-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-ureído)-acetamida, 2-{3-[5-(2-metanossulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-N,N-dimetil-acetamida, 2-[3-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-il)-ureído]-N,N-dimetil-

5 acetamida, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia, 1-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia e 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-ila}-

10 4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia são preparados a partir dos intermediários apropriados (A, B e C) usando os procedimentos descritos acima para os compostos similares.

Exemplos de 73 a 81

Estes compostos, a saber, N-[5-(2-acetilamino-pirimidin-4-il)-4-

15 metil-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[4-metil-5-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[4-metil-5-[2, (2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-ila]-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[4-metil-5-(2-fenil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[5-(2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[5-(2-metóxi-

20 pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida, N-[4-metil-5-(2-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida e N-[4-metil-5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida são preparados por um procedimento análogo à N-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ila]-acetamida (Exemplo 25) mediante a substituição de bromidrato de morfolinaformamidina (parte 25c)

25 com a amidina apropriada.

Exemplos de 82 a 86

Estes compostos, a saber, éster terc-butílico de ácido 3-{3-[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-propiónico, 1-[5-(2-

30 ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, éster terc-butílico de ácido 3-{3-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-propiónico, 1-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-

il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-uréia são preparados a partir dos aminotiazóis 5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina e [4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-ila]-dimetil-amina (que é preparada pelo procedimento descrito no Exemplo 25d, 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina, mediante a substituição de bromidrato de morfolinaformamida nesta seqüência pela amidina apropriada) pela reação com 1,1'-carbonildiimidazol (métodos Ba ou Bb) para dar os intermediários de imidazol-uréia seguido pela reação com a amina apropriada usando o procedimento geral A.

10 Exemplo 87

N-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida

Esta é preparada pela acilação de 5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (intermediário AF) usando o procedimento descrito para a N-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-ila}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (Exemplo 39, etapa 2).

Exemplos 88 - 90

Estes compostos, a saber, 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia e 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia são preparados a partir da [5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (BF) usando a amina apropriada (CA, CC1 e CC2).

Exemplo 91

25 5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este composto é preparado como descrito anteriormente (Intermediário AG).

Exemplo 92

N-[5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-acetamida

30 Este material é preparado pela acilação de 5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Intermediário AG) com anidrido acético como descrito para a N-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-

pirimidin-4-ila]-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (Exemplo 39, etapa 2).

Exemplos de 93 a 96

Estes compostos, a saber, éster etílico de ácido 4-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilcarbamatoila]-butírico, [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-metil-amina, [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido 4-oxo-pentanóico e [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido 5-oxo-hexanóico são preparados como se segue: Uma mistura de 5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (intermediário de aminotiazol AG, 0,297 g, 0,12 mmol) e trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) em DCM (1 ml) é adicionada a uma solução agitada do ácido carboxílico apropriado (0,12 mmol), HOBt (0,0162 g, 0,12 mmol), EDCI.HCl (0,0299 g, 0,156 mmol) e trietilamina (0,025 ml, 0,18 mmol) em DCM (1 ml). Após 18 horas a mistura de reação é filtrada sob gravidade através de um cartucho contendo resina de isocianato sustentado por polímero (0,5 g, pré-lavada com 4 ml THF). Os solventes são removidos para dar os produtos do título que são purificados por HPLC se exigido.

Exemplos de 97 a 143

Estes compostos, a saber, 1-[2-(5-terc-butil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-uréia, éster etílico de ácido 4-[3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído]-butírico, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-propóxi-etil)-uréia, 2-[3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído]-N,N-dimetil-acetamida, 3-[3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído]-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-propionamida, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(3,3-dietóxi-propila)-uréia, éster etílico de ácido N-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-succinâmico, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(3-hidróxi-propila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-piridin-2-ilmetil-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-piridin-3-ilmetil-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-piridin-4-ilmetil-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-metóxi-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-hidróxi-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(4-

hidróxi-butila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-
 dimetilamino-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-
 (2-pirrolidin-1-il-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-
 3-(2-piperidin-1-il-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-
 5 ila]-3-(3-morfolin-4-il-propila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-
 tiazol-2-ila]-3-(2-dietilamino-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-
 tiazol-2-ila]-3-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-
 il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-
 pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-uréia, 1-[5-(2-terc-
 10 butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-uréia, 1-
 [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-etóxi-etil)-uréia, 1-[5-(2-
 terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-hidróxi-1-metil-etil)-uréia, 1-[5-
 (2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-metóxi-1-metil-etil)-uréia,
 éster etílico de ácido 2-{3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-
 15 ureído)-propiônico, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2,2-
 dietóxi-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(3-
 isopropóxi-propila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-
 (3-etóxi-propila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-
 (2,3-dihidróxi-propila)-uréia, éster terc-butílico de ácido 2-{3-[5-(2-terc-butil-
 20 pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-2-metil-propiônico, [5-(2-terc-butil-
 pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido 3-metanossulfonil-
 pirrolidina-1-carboxílico, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-
 (2-piridin-2-il-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-
 (2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-uréia, 3-{3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-
 25 tiazol-2-ila]-ureído)-N-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-propionamida, 1-{{5-(2-
 terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida} 2-amida de ácido
 pirrolidina-1,2-dicarboxílico, [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-
 amida de ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico, [5-(2-
 terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido 3-hidróxi-
 30 pirrolidina-1-carboxílico, [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-
 amida de ácido 3-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-
 4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(1H-pirazol-3-il)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-

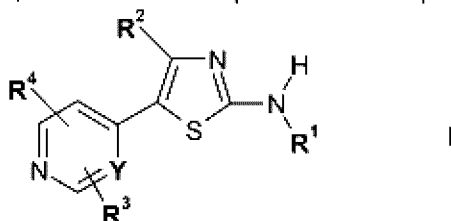
il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2-imidazol-1-il-etil)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-uréia, 3-{3-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-ureído}-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propila)-propionamida, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2,3-dihidróxi-propila)-uréia, 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(2,3-dihidróxi-propila)-uréia, e 1-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-uréia são preparados a partir de [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (intermediário de imidazol-uréia BG) e a amina apropriada (intermediário de amina C) usando o procedimento geral A.

Exemplos 144-146

Estes compostos, a saber, [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-pirazin-2-il-amina, (5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-[5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-amina e [5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ila]-[6-metil-piridin-2-il)-amina são preparados pela reação da intermediário de tiouréia apropriado (DA, DB, DC) com 1-bromo-1-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (intermediário de aminotiazol AG3) seguindo o procedimento descrito para a preparação de 5-(2-terc-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (AG4) no Exemplo 91.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I



na forma livre ou de sal,

na qual,

5 R^1 é $-CO-NR^xR^y$, sendo que R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados formam um anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros substituído ou não-substituído opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, sendo que os substituintes opcionais são selecionados a

10 partir de hidróxi, $-SO_2-CH_3$ ou aminocarbonila;

R^2 é C_1-C_3 -alquila;

Y é carbono ou nitrogênio; e

R^3 e R^4 são cada um independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, ciano, amina, carbóxi, C_1-C_8 -alquilsulfanila, C_1-C_8 -alquilsulfinila, C_1-C_8 -alquilsulfonila, $-SO_2NH_2$, C_1-C_8 -alquila, C_1-C_8 -haloalquila, amino- C_1-C_8 -alquila, amino- C_1-C_8 -alcóxi, C_1-C_8 -alquilaminocarbonila, di(C_1-C_8 -alquil)aminocarbonila, di(C_1-C_8 -alquil)amino- C_1-C_8 -alquila, di(C_1-C_8 -alquil)amino- C_1-C_8 -alcóxi, C_1-C_8 -acilamino, aminocarbonila, C_1-C_8 -alcoxicarbonila, carbóxi- C_1-C_8 -alquila, carbóxi- C_1-C_8 -alcóxi, um C_3-C_{15} -carbocíclico, um anel heterocíclico de 5 ou 6

20 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C_1-C_8 -alquilamino ou di(C_1-C_8 -alquil)amino cada um sendo opcionalmente substituído por amino, hidróxi, di(C_1-C_8 -alquil)amino ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou C_1-C_8 -alcóxi opcionalmente substituído por um anel

25 heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre.

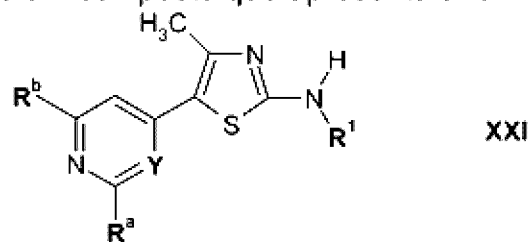
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que o anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros é substituído por hidróxi, -SO₂-CH₃ ou aminocarbonila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R¹ é -CO-NR^xR^y, sendo que R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados formam um anel N-heterocíclico de 5 a 12 membros substituído ou não-substituído selecionados do grupo consistindo em pirrolidina, morfolina e tetra-hidro-imidazo-piridina.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R¹ é -CO-NR^xR^y, sendo que R^x e R^y juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados formam um anel N-heterocíclico de 5 a 9 membros substituído ou não-substituído opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos de anel selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre.

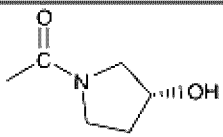
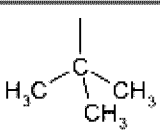
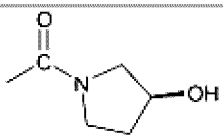
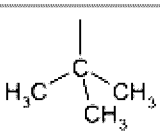
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que também é um composto que apresenta a fórmula XXI



na qual R¹, Y, R^a e R^b são como apresentados na tabela que

segue:

R ¹	Y	R ^a	R ^b
	N		H
	N		H
	N		H

R'	Y	R ^a	R ^b
	N		H
	N		H

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para uso como um produto farmacêutico.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para combinar com outra substância de fármaco.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é para combinar com outra substância de fármaco, que é um anti-inflamatório, um broncodilatador, um anti-histamínico, um descongestionante ou uma substância de fármaco de drogas antitussígeno.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como ingrediente ativo um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

10. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pela fosfatidilinositol 3-cinase.

11. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias, alergias, artrite reumatóide, osteoartrite, distúrbios reumáticos, psoríase, colite ulcerativa, doença de Crohn, choque séptico, distúrbios proliferativos tais como câncer, aterosclerose, rejeição de aloenxerto seguinte ao transplante, diabetes, acidente vascular cerebral, obesidade ou restenose.