



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

(21) PI 0721086-8 A2



(22) Data de Depósito: 15/11/2007
(43) Data da Publicação: 25/02/2014
(RPI 2251)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 513/04
A61K 31/437

(54) Título: DERIVADOS DE 5-[4-(AZETIDIN-3-ILÓXI)-FENIL]-2-FENIL-5H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-4-ONA E SEU EMPREGO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 14/12/2006 US 60/870,011

(66) Prioridade Interna: 860446

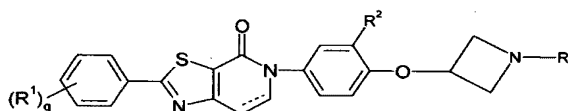
(73) Titular(es): Eli Lilly and Company

(72) Inventor(es): David Joseph Garmene, Erik James Hembre, Helen Jane Szekeres, Kevin Matthew Gardinier, Michael Brunavs

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007084812 de 15/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/076562de 26/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE 5-[4-(AZETIDIN-3-ILÓXI)-FENIL]-2-FENIL-5H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-4-ONA E SEU EMPREGO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH".

5 Campo da Invenção

A presente invenção está no campo da medicina, particularmente no tratamento da obesidade e doenças relacionadas à obesidade. Mais especificamente, a presente invenção refere-se aos antagonistas seletivos de hormônio de concentração de melanina (MCH) útil para tratar, prevenir ou
10 melhorar a obesidade e doenças relacionadas.

Antecedentes da Invenção

Camundongos transgênicos superexpressando MCH são moderadamente obesos, e ambos camundongos MCH-/- e MCHR1-/- são caracterizados por ganho de peso reduzido relativo aos controles tipo silvestre. O
15 ganho de peso corporal induzido por MCH e hiperfagia estão ausentes em camundongos nu MCHR1. Os antagonistas de MCHR1 de molécula pequena de não-peptídeo atenuam a injeção de alimento estimulada por MCH. O anterior sustenta a hipótese de tratar a obesidade e as doenças relacionadas com compostos que são eficazes antagonistas de MCHR1.

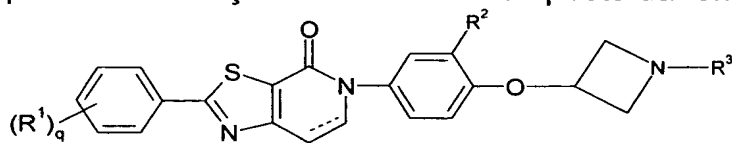
20 O pedido de PCT número WO 2003/033476A1 descreve os compostos relatadamente úteis como antagonistas do receptor de MCH. O pedido de PCT nº WO 2003/033480A1 descreve compostos relatadamente úteis como antagonistas do receptor de MCH. O pedido de PCT WO 2006/066174A1 descreve os compostos úteis no tratamento, prevenção ou
25 melhora dos sintomas associados com a obesidade e as doenças relacionadas.

Os tratamentos atuais visando a obesidade não comprovaram eficácia para todos os pacientes e para períodos sustentáveis de tempo. Exemplos de tais tratamentos incluem vários supressores de apetite de forma
30 legal, vários regimes de dieta e/ou exercício. Portanto, existe uma necessidade de novos e/ou melhorados agentes terapeuticamente eficazes úteis para tratar, prevenir e/ou melhorar os efeitos da obesidade.

Os antagonistas de MCHR1 são esperados ser úteis para tratar ou prevenir a obesidade e as doenças relacionadas. Existe uma necessidade de encontrar potentes antagonistas de MCHR1. Existe também uma necessidade de descobrir compostos que seletivamente ligar MCHR1 com relação a MCHR2. Existe também uma necessidade de descobrir antagonistas de MCHR1 tendo um perfil de segurança melhorado sobre os compostos da técnica anterior. A presente invenção fornece tais antagonistas de MCHR1 seletivos, potentes tendo um perfil de segurança melhorado para o tratamento de obesidade e doenças relacionadas.

10 Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se ao composto da fórmula I



(I)

em que

"-----" está ausente ou é opcionalmente uma ligação;

15 q é 1 ou 2;

R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio, -C₁-C₂ alquila, halo, hidróxi,

-C₁-C₂ haloalquila, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -O-C₃-C₄ cicloalquila, e -OC₁-C₂ haloalquila;

20 R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₃ alquila, hidróxi, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -C₁-C₂ haloalquila, -OC₁-C₂ haloalquila, e halo;

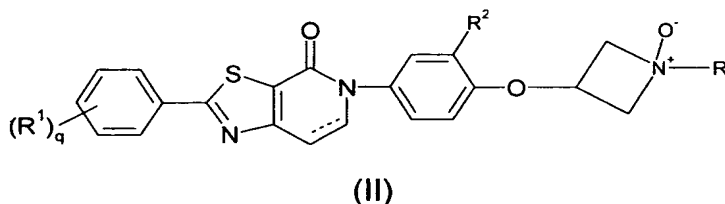
R³ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₄ alquila, -C₂-C₄ haloalquila,

-C₂-C₄ alquilOH, -C₃-C₆ cicloalquila, -CH₂C₃-C₆ cicloalquila, -C₂-C₄ alquil-O-C₁-C₄ alquila,

25 -C(O)C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ haloalquila, -CH₂-tiazol, fenila, benzila, tetra-hidrotiopiranila, e tetra-hidropiranila, onde a cicloalquila, tetra-hidrotiopiranila, tetra-hidropiranila e o grupo tiazolila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo,

hidróxi, C₁-C₂ alquila, e -C₁-C₂ haloalquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diaestereômero ou mistura destes.

A presente invenção também refere-se a um composto da fórmula II



5

em que:

"-----" está ausente ou é opcionalmente uma ligação;

q é 1 ou 2;

R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio, -C₁-C₂ alquila, halo, hidróxi, -C₁-C₂ haloalquila, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -O-C₃-C₄ cicloalquila, e -OC₁-C₂ haloalquila;

R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₃ alquila, hidróxi, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -C₁-C₂ haloalquila, -OC₁-C₂ haloalquila, e halo;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em -C₁-C₄ alquila, -C₂-C₄ alquilOH, e -C₃-C₆ cicloalquila onde o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, e -C₁-C₂ alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diaestereômero ou mistura destes.

A presente invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula I ou II.

A presente invenção também refere-se a um método para tratar ou prevenir a obesidade em um paciente em necessidade deste, onde tal tratamento ou prevenção compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou II em associação com um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também refere-se a um método para seletivamente antagonizar a ligação aos receptores de MCHR1 para o tratamento de doenças causadas, ou exacerbadas pelo hormônio de concentração de

melanina.

A presente invenção fornece o emprego de um composto da fórmula I ou II como um supressor de apetite e/ou como um agente de perda de peso.

5 A presente invenção está relacionada ao emprego de um composto da fórmula I ou II para a fabricação de um medicamento para tratar obesidade e doenças relacionadas.

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula I ou II para o emprego em terapia.

10 Descrição Detalhada

Para os propósitos da presente invenção, como descrito e/ou reivindicado aqui, os seguintes termos são definidos abaixo.

O termo "C₁-C₂ alquila" refere-se a grupos metila ou etila ou radicais destes.

15 O termo "C₁-C₄ alquila" como empregado aqui refere-se a uma cadeia alifática reta ou ramificada de 1 a 4 átomos de carbono incluindo porém não limitado a metila, etila, propila, iso-propila, e n-butila. A não ser que de outro modo estabelecido, o termo "alquila" significa C₁-C₄ alquila.

O termo "C₃-C₆ cicloalquila" como empregado aqui refere-se a 20 um grupo ou radical de hidrocarboneto cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono e não tendo ligações duplas. Grupos C₃-C₆ cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e cicloexila.

O termo "C₁-C₂ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₂ alquila substituído com um, dois, ou três átomos de halogênio. Exemplos de C₁-C₂ 25 haloalquila incluem porém não são limitados a trifluorometila, e cloroetila.

O termo "C₁-C₄ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₄ alquila substituído com um, dois ou três átomos de halogênio por exemplo. Exemplos de C₁-C₄ haloalquila incluem porém não são limitados a trifluorometila, cloroetila, e 2-cloropropila.

30 O termo "C₂-C₄ haloalquila" refere-se a um grupo C₂-C₄ alquila substituído com um, dois ou três átomos de halogênio por exemplo. Exemplos de C₂-C₄ haloalquila incluem porém não são limitados a trifluoroetila,

cloroetila, e 2-cloropropila.

O termo grupo de "C₁-C₃ alcóxi" refere-se a uma porção C₁-C₃ alquila conectada através de uma ligação óxi, isto é, -OC₁-C₃ alquila. Exemplos de grupos de C₁-C₃ alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi.

5 O termo "C₂-C₄ alquilOH" como empregado aqui refere-se a um substituinte tendo o número indicado de átomos de carbono terminado por um grupo OH. Por exemplo C₂-alquilOH é -CH₂CH₂OH.

O termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

10 O termo "-OC₁-C₂ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₂ alcóxi (isto é, -OC₁-C₂ alquila) tendo substituintes de halogênio em um ou ambos átomos de carbono.

Os termos "tratando" e "tratar", como empregados aqui incluem impedir, aliviar, melhorar, diminuir, interromper ou reverter a progressão ou severidade de uma condição patológica, ou sequelas desta.

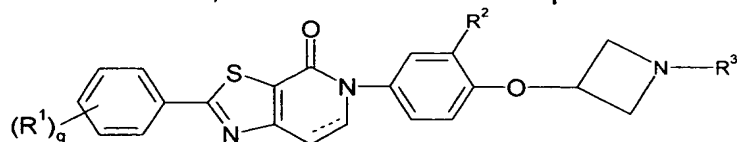
15 O termo "prevenir" como empregado aqui refere-se a reduzir a probabilidade que o recipiente de um composto da fórmula I ou II incorrerá ou desenvolverá qualquer uma das condições patológicas, ou sequelas destas, descritas aqui.

20 Como empregado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto da fórmula I ou II que seja suficiente para tratar ou prevenir uma condição, ou efeitos nocivos desta descritos aqui; ou uma quantidade de um composto da fórmula I ou II que seja suficiente para antagonizar o receptor de MCHR1 para alcançar os objetivos da invenção.

25 Os termos "doenças relacionadas à obesidade" e "doenças relacionadas" como empregados aqui referem-se a tais sintomas, doenças ou condições causadas, exacerbadas, induzidas, ou relacionadas à condição do ser obeso. Tais doenças, condições, e/ou sintomas incluem porém não são limitados a distúrbios de alimentação (bulimia, anorexia nervosa, etc.), diabetes, complicações diabéticas, retinopatia diabética, distúrbios sexuais/reprodutivos, depressão, ansiedade, hipertensão, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios do sono, aterosclerose, artrite

30

reumatóide, acidente vascular cerebral, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia, e hiperlipoproteinemia. O Pedido de prioridade provisional dos Estados Unidos S/N 60/870,011 descreve um composto da fórmula



em que:

5 "-----" é opcionalmente uma ligação para formar uma ligação dupla, q é 0, 1, 2, ou 3; onde outras posições no anel de fenila possuem átomos de hidrogênio;

R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, halo, hidróxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ alcóxi, -O-C₃-C₆ cicloalquila, e -OC₁-C₄ haloalquila;

R² é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₄ alquila, hidróxi, -OC₁-C₄ alquila, ciano, C₁-C₄ haloalquila, -OC₁-C₄ haloalquila, e halo;

R³ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquila, C₂-C₄ alquilOH, C₃-C₆ cicloalquila, e C₂-C₄ alquil-O-C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquila, onde o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, e C₁-C₄ haloalquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Certos compostos da fórmula I ou II podem também existir como sais de adição de ácido farmacêutico. Os sais de adição de ácido são tipicamente formados reagindo-se uma quantidade equivalente de ácido (com base em mols de pares livres básicos disponíveis de elétrons sobre átomos de nitrogênio, ou um leve excesso destes) com o composto base da invenção. O produto de sal de adição é frequentemente isolado como um produto de cristalização. A cristalização pode ser espontânea ou pode ser facilitada por resfriamento e/ou sementeação. Os sais farmaceuticamente aceitáveis e a metodologia comum para prepará-los são conhecidos por alguém versado na técnica. Vide, por exemplo P. Stahl, e outro Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections e Use (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge, e

outro, "Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, Nº 1, Janeiro de 1977.

Compostos Preferidos da Invenção

5 Certos compostos da invenção são particularmente interessantes e preferidos. A listagem a seguir inicia vários grupos de compostos preferidos.

Grupos Preferidos de R¹

10 Os grupos preferidos de R¹ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidróxi, -C₁-C₂ haloalquila, -C₁-C₃ alcóxi, -O-C₃-C₄ cicloalquila, e -OC₁-C₂ haloalquila. Um mais preferido R¹ é cloro, flúor, metóxi, ciclopropóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, ou ciano. Um grupo de R¹ mais preferido é cloro.

R² preferido

15 Um grupo de R² preferido é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -OC₁-C₂ alquila, ciano, -OC₁-C₂ haloalquila, e halo. Um grupo de R² mais preferido é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, metóxi (-OMe), ciano, flúor, e cloro. R² mais preferido é metóxi.

Grupos de R³ Preferidos

20 Os grupos de R³ preferidos são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₄ alquila, -CH₂ciclopropila, -CH₂C₃-C₄ cicloalquila e -C(O)C₁-C₂ alquila, onde os grupos alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, -C₃-C₄ cicloalquila, -C₁-C₂ alquila, e -C₁-C₂ haloalquila. Mais preferido é um grupo de R³ selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, metila, ciclopropila e ciclobutila.

Grupos de R⁴ preferidos

Um grupo de R⁴ preferido é metila, etila, ciclobutila ou ciclopentila. Mais preferivelmente, R⁴ é metila ou ciclobutila.

30 Um composto preferido da invenção é um composto da fórmula I em que

R¹ é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

q é 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, cloro, -CN ou -OCH₃; e

R^3 é hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, isopropila, ciclopropila,

- 5 -CH₂ciclopropila, ou ciclobutila onde o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em flúor, metila, e ciclobutila.

Também preferido é um composto da fórmula I em que

R^1 é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

- 10 q é 1;

R^2 é H, -CN ou -OCH₃; e

R^3 é hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropila, ou ciclobutila em que o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo consistindo em flúor, hidróxi e metila.

- 15 Também preferido é um composto da fórmula I em que

R^1 é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

q é 1;

R^2 é cloro ou -OCH₃; e

- 20 R^3 é hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropila, ou ciclobutila onde o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo consistindo em flúor, hidróxi e metila.

Também preferido é um composto da fórmula I em que

R^1 é cloro, flúor, metóxi, ou trifluorometila;

q é 1;

- 25 R^2 é -OCH₃ ou ciano; e

R^3 é hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropila, ou ciclobutila onde o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo consistindo em flúor, hidróxi e metila.

Também preferido é um composto da fórmula I em que

- 30 R^1 é cloro;

q é 1;

R^2 é H, OCH₃; e

R^3 é hidrogênio, $-CH_3$, ciclopropila, ou ciclobutila em que o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo consistindo em flúor, hidróxi e metila.

Também preferido é um composto da fórmula I em que

5 R^1 é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

q é 1 ou 2;

R^2 é H, $-CN$ ou $-OCH_3$; e

R^3 é hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, isopropila, ciclopropila,

10 $-CH_2$ ciclopropila, ou ciclobutila em que o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em flúor e metila.

Também preferido é um composto de acordo com a fórmula I em

que

15 R^1 é cloro;

q é 1;

R^2 é H, $-OCH_3$; e

R^3 é hidrogênio, $-CH_3$, ciclopropila, ou ciclobutila onde o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do

20 grupo consistindo em flúor, hidróxi e metila.

Também preferido é um composto da fórmula II em que

R^1 é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

q é 1;

R^2 é $-CN$ ou $-OCH_3$; e

25 R^4 é CH_3 .

Também preferido é um composto da fórmula II em que

R^1 é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;

q é 1;

R^2 é $-OCH_3$; e

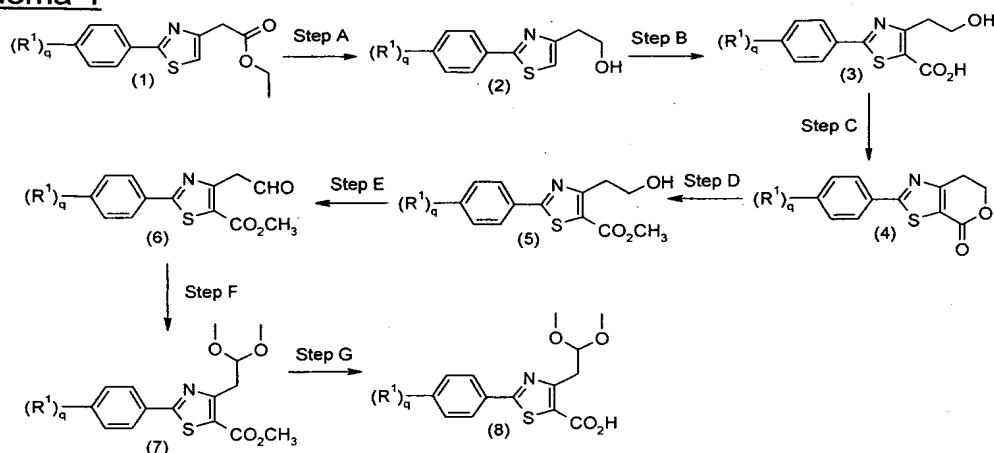
30 R^4 é CH_3 .

Os compostos da fórmula (I) ou (II) podem ser preparados por uma variedade de procedimentos conhecidos na técnica e aqueles descritos

abaixo. Entretanto, a seguinte discussão não pretende de forma alguma ser limitante do escopo da presente invenção. Por exemplo, as etapas sintéticas específicas para cada uma das rotinas descritas podem ser combinadas de diferentes formas, ou em conjunto com as etapas dos diferentes esquemas, para preparar compostos adicionais da fórmula (I) ou (II). Os produtos de cada etapa nos Esquemas abaixo podem ser recuperados por métodos convencionais incluindo extração, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração, cristalização, e similar(es).

Como empregado aqui, os seguintes termos possuem os significados indicados: "MeOH" refere-se a metanol; "EtOH" refere-se a etanol; "EtOAc" refere-se a acetato de etila; "DMF" refere-se a dimetilformamida; "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetila; "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético; "Et₂O" refere-se a dietil éter; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "LDA" refere-se a di-isopropilamida de lítio; "n-BuLi" refere-se a lítio de n-butila; "p-TsOH" refere-se a ácido p-toluenossulfônico; "terc-BuOK" refere-se a *terc*-butóxido de potássio; "DIBAL" refere-se a hidreto de diisobutilalumínio; "TEMPO" refere-se a 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi, radical livre; "DEAD" refere-se a azodicarboxilato de dietila; "DIAD" refere-se a diazodicarboxilato de di-isopropila; "tBOC" ou "Boc" refere-se a *terc*-butoxicarbonila; "TLC" refere-se a cromatografia de camada fina; e "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho

Esquema 1



A formação de um intermediário da fórmula (8) pode ser realizada de acordo com as reações como descrito no Esquema 1. Um composto

apropriado da fórmula (8) é aquele em que $(R^1)_q$, é como definido para a fórmula I.

No Esquema 1, Etapa A, um éster de ácido tiazol acético da fórmula (1) é reduzido a um etanol de tiazol da fórmula (2). Como será evidente para o técnico versado existem numerosos agentes de redução, tais como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, e similar(es), adequados para o emprego em uma tal transformação. O método preferido emprega DIBAL, em um solvente aprótico, tal como éter, tolueno, ou preferivelmente THF, em uma temperatura de cerca de -80 a $60^\circ C$.

No Esquema 1, Etapa B, um tiazol da fórmula (2) é carboxilado para formar um ácido tiazol carboxílico da fórmula (3). Por exemplo, o tiazol (2) é tratado com 2 a 3 eq. de uma base adequada tal como LDA, bis(trimetilsilil)amida de lítio, ou preferivelmente lítio de n-butila, em THF ou dietil éter, em uma temperatura de cerca de -80 a $-70^\circ C$ durante cerca de 2 a 4 horas. O diânion resultante é em seguida tratado com uma solução de gás CO_2 em THF ou dietil éter para obter o ácido tiazol carboxílico da fórmula (3).

Na Etapa C, um ácido tiazol carboxílico da fórmula (3) é desidratado sob condições anidrosas para formar uma lactona de tiazol da fórmula (4). Por exemplo, uma solução de um ácido carboxílico da fórmula (3) em tolueno ou benzeno anidroso é tratado com um catalisador de ácido, tal como ácido *para*-toluenossulfônico e aquecido ao refluxo durante 4 a 24 horas para ciclar a uma lactona da fórmula (4). O emprego de uma armadilha Dean-Stark acelera a reação removendo-se água de qualquer forma produzida.

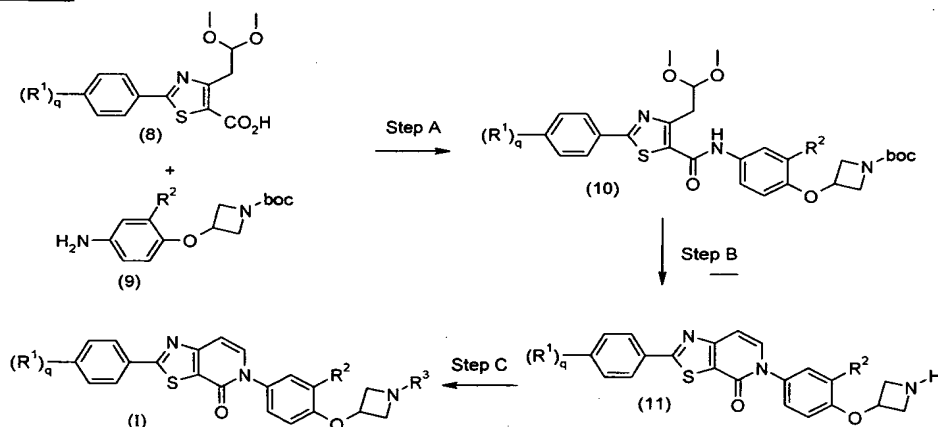
No Esquema 1, Etapa D, uma lactona de tiazol da fórmula (4) é trans-esterificada a um álcool de éster da fórmula (5) empregando-se um ácido mineral, tal como ácido sulfúrico concentrado, na presença de metanol. Subsequentemente, na Etapa E, um álcool da fórmula (5) é oxidado a um aldeído da fórmula (6). Será reconhecido pelo técnico versado que existem numerosos métodos para uma tal oxidação. O método preferido emprega TEMPO em um solvente inerte, tal como diclorometano, na presença de

brometo de potássio, hipocloreto de sódio, e bicarbonato de sódio.

No Esquema 1, Etapa F, um aldeído da fórmula (6) é convertido em um acetal da fórmula (7). Existem vários métodos para formação de acetal disponíveis para alguém versado na técnica. As condições preferidas empregam uma resina de permuta de íon ácido com ortoformiato de trimetila em MeOH. Na Etapa G, um acetal-éster da fórmula (7) é hidrolisado para um ácido da fórmula (8) empregando-se uma base inorgânica, tal como hidróxido de sódio em um solvente polar adequado, tal como etanol.

Como será facilmente apreciado, um composto da fórmula (1) pode ser preparado por métodos similares àqueles descritos aqui empregando-se procedimentos que são bem-conhecidos e apreciados na técnica. Por exemplo, os compostos da fórmula (1) são preparados pela ciclização de uma tioamida com um haloacetoacetato. Se não comercialmente disponíveis as tioamidas são facilmente preparadas por benzamidas substituídas empregando-se métodos conhecidos na técnica, tal como com reagente de Lawesson ou pentassulfeto de fósforo.

Esquema 2



A formação dos compostos da fórmula (I), pode ser realizada de acordo com os métodos descritos no Esquema 2. Um composto apropriado da fórmula (8) é aquele em que (R¹)_q é como definido na fórmula (I) e um composto apropriado da fórmula (9) é aquele em que R² é como definido na fórmula (I).

No Esquema 2, Etapa A, um ácido da fórmula (8) é acilado com uma amina da fórmula (9). Será bem-reconhecido pelo técnico versado que

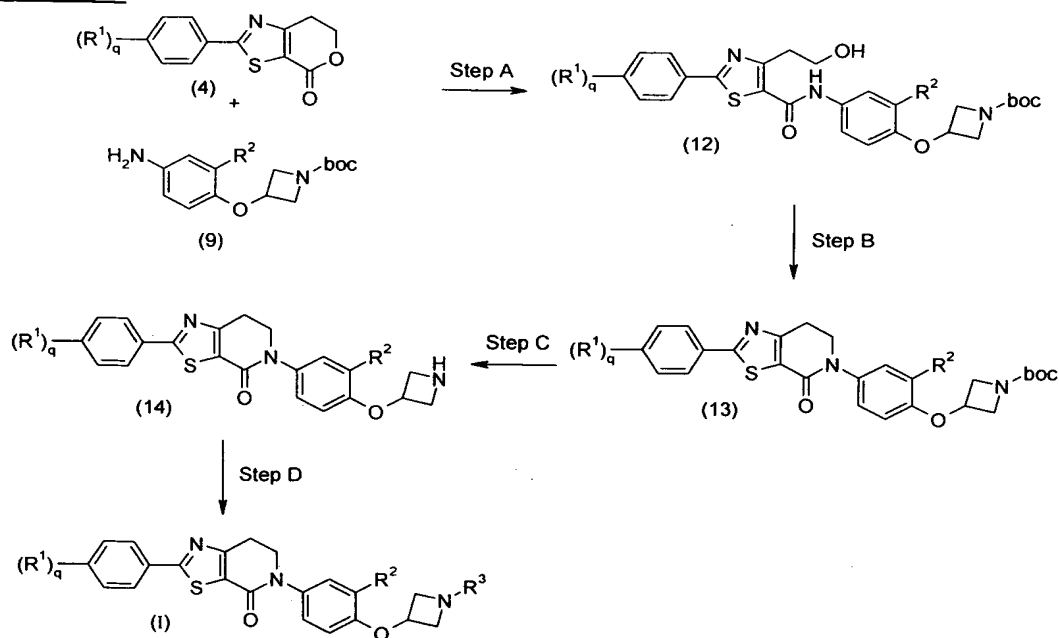
existe uma variedade de métodos disponíveis para acilação de ácidos carboxílicos. O método preferido emprega hidrato de 1-hidroxibenzotriazol e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida na presença de uma amina, tal como di-isopropiletilamina, em um solvente inerte tal como diclorometano, acetonitrila, ou preferivelmente THF.

No Esquema 2, Etapa B, um tiazol-amida da fórmula (10) passa por ciclização intramolecular para formar uma tiazol-piridinona da fórmula (11) com perda concomitante do grupo de proteção de tBOC para fornecer uma azetidina não-substituída por N. A ciclização é realizada em um solvente inerte tal como etanol na presença de um ácido inorgânico, tal como HCl concentrado, e aquecida à temperatura de refluxo do solvente durante 1 a 24 horas.

A azetidina não-substituída por N da fórmula (11), ao mesmo tempo que ela própria é um produto desejado para os propósitos da invenção, pode ser também substituída para obter outros compostos da invenção. Por exemplo, no Esquema 2, Etapa C, a azetidina não-substituída (11) é redutivamente alquilada com formaldeído, acetona, ciclobutanona ou outros aldeídos e cetonas empregando-se cianoboroidreto de sódio ou triacetóxi boro-hidreto de sódio. A azetidina (11) é também redutivamente alquilada com cetais ou acetais tal como [(1-etoxiciclopropil)oxitrimetilsilano ou 2,5-diidróxi-1,4-dioxano. Tais cetonas, aldeídos, cetais ou acetais podem ser opcionalmente substituídos empregando-se procedimentos conhecidos na técnica. Além disso, a azetidina (11) é acilada com cloretos de acila opcionalmente substituídos, cloroformiatos, ou ácidos carboxílicos ativados, tal como cloreto de trifluoropropionila ou cloreto de acetila.

Como será facilmente apreciado, os compostos da fórmula (9) podem ser preparados por métodos e procedimentos que são descritos aqui, ou que são conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos da fórmula (9) são preparados por substituição aromática nucleofílica de flúor ou cloro-nitrobenzeno com terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico comercialmente disponível. A redução subsequente do grupo nitro à amina fornece a anilina (9).

Esquema 3



A formação de compostos da fórmula (I), pode ser realizada de acordo com os métodos descritos no Esquema 3. Um composto apropriado da fórmula (4) é aquele em que $(R^1)_q$ é como definido na fórmula (I) e um composto apropriado da fórmula (9) é aquele em que R^2 é como definido na fórmula (I).

No Esquema 3, Etapa A, uma lactona de tiazol da fórmula (4) é reagida com uma amina da fórmula (9), empregando-se um protocolo *Weinreb* típico (Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. *Tetrahedron Letters*, 1977, 48, 4171-4174) para formar uma amida da fórmula (12). Por exemplo, amina (9) é dissolvida em um solvente aprótico, tal como CH_2Cl_2 ou preferivelmente tolueno, e tratada com uma solução de 2–2,5M de trimetilalumínio em tolueno. A solução resultante é agitada em uma temperatura de cerca de 0°C à temperatura ambiente durante cerca de 5 a 60 minutos, e em seguida tratada com uma lactona de tiazol da fórmula (4). A solução resultante é agitada em uma faixa entre cerca de temperatura ambiente e 110°C durante cerca de 3 a 24 horas para fornecer uma amida da fórmula (12).

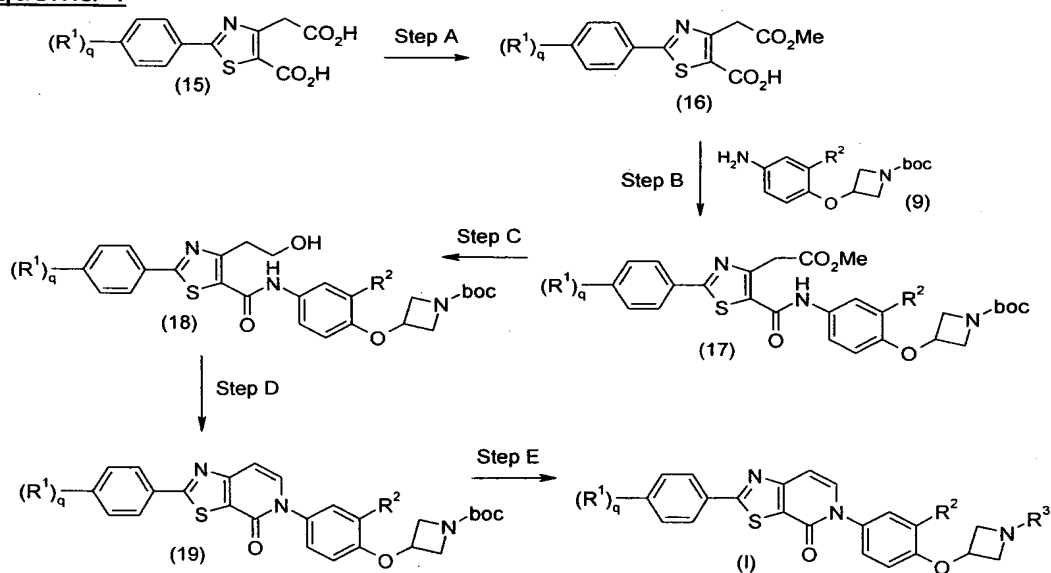
No Esquema 3, Etapa B, a amida de tiazol da fórmula (12) é ciclizada empregando-se condições Mitsunobu (Maligres, P. E.; e outro *J. Het. Chem.* 2003, 40(2), 229-241) para formar um lactama de tiazol da fórmula

(13). Por exemplo, a amida da fórmula (12) é tratada com trialquil- ou triaril-fosfina tal como Me_3P , Ph_3P , ou preferivelmente Bu_3P , e dialquilazodicarboxilato tal como DEAD ou DIAD. A reação é realizada em um solvente inerte, tal como tolueno, CH_2Cl_2 , ou preferivelmente THF.

5 Na Etapa C, a azetidina de lactama de tiazol tBOC da fórmula (13) é desprotegida para a azetidina não-substituída da fórmula (14). As condições de desproteção comuns para remover um grupo de tBOC são bem-conhecidas por aqueles versados na técnica e podem ser encontradas no texto de T. W. Green e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic
10 Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. As condições preferidas empregam ácido trifluoroacético ou alternativamente 37% de ácido clorídrico em um solvente de n-propanol em temperatura ambiente a cerca de 90°C .

A azetidina não-substituída da fórmula (14) ao mesmo tempo que por si própria é um produto desejado para os propósitos da invenção,
15 pode também ser substituída para obter outros compostos da invenção como mostrado no Esquema 3, Etapa D, de uma maneira similar àquela descrita no Esquema 2, Etapa C.

Esquema 4



20 Uma rotina alternativa para a formação de compostos da fórmula (I), pode ser realizada de acordo com métodos descritos no Esquema 4.

No Esquema 4, Etapa A, um ácido dicarboxílico de tiazolila da

fórmula (15) é seletivamente esterificado para um éster de ácido de tiazolila da fórmula (16). As condições de esterificação empregam um solvente alcoólico, tal como metanol, na presença de um ácido mineral, tal como ácido sulfúrico em uma temperatura de cerca de 50°C à temperatura de refluxo do solvente.

No Esquema 4, Etapa B, um éster de ácido de tiazolila da fórmula (16) é acilado com uma amina da fórmula (9) para fornecer um éster-amida de tiazolila da fórmula (17). Será reconhecido pelo técnico versado que existe uma variedade de métodos disponíveis para acilação de ácidos carboxílicos. O método preferido emprega anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico como um reagente de acoplamento, em um solvente inerte, tal como THF, na presença de uma amina orgânica, tal como N-metilmorfolina.

Na Etapa C, um éster-amida da fórmula (17) é reduzido a um alquilhidróxi-amida da fórmula (18). Alguém versado na técnica reconhecerá que existe uma variedade de métodos para reduzir ésteres a álcoois tal como hidreto de alumínio de lítio, hidreto de di-isobutilalumínio, complexo de borano-sulfeto de metila, ou boro-hidreto de lítio. As condições preferidas empregam boro-hidreto de lítio em um solvente inerte tal como THF.

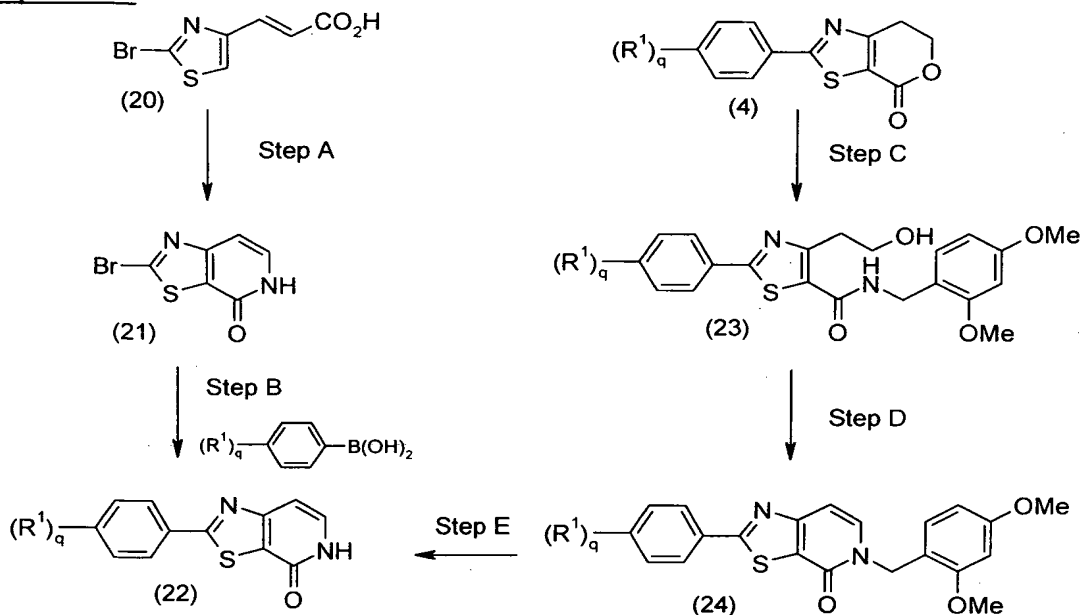
No Esquema 4, Etapa D, uma amida de alquilhidróxi da fórmula (18) é ciclizada a um tiazol-piridinona da fórmula (19). O álcool é primeiro oxidado ao formaldeído empregando-se complexo de piridina de trióxido de enxofre, o qual em seguida cicliza com a amida *in situ* para formar a piridinona. A reação prossegue em um solvente inerte, tal como DMSO em temperatura ambiente a cerca de 100°C.

Na Etapa E, a azetidina de tiazol-piridinona da fórmula (19) é desprotegida empregando-se métodos previamente descritos para o Esquema 3, Etapa D. A azetidina não-substituída resultante é também reagida para fornecer os compostos da invenção, descritos na fórmula (I), como previamente descrito para o Esquema 2, Etapa C.

Como será facilmente apreciado, os compostos da fórmula (15) podem ser preparados por métodos e procedimentos que são descritos aqui,

ou que são conhecidos na técnica. Por exemplo, dietil éster de ácido 3-oxopentanodióico pode ser clorinado com cloreto de sulfurila e em seguida subsequentemente reagido com uma tiobenzamida para fornecer o etil éster de ácido 2-fenil-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico. O dietil éster é em seguida hidrolisado ao diácido da fórmula (15).

Esquema 5



A formação de um intermediário da fórmula (22) pode ser realizada de acordo com as reações como descrito no Esquema 5. Um composto apropriado da fórmula (22) é aquele em que $(R^1)_q$ é como definido para a fórmula I.

No Esquema 5, Etapa A, o ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (20) é convertido em uma azida de acila, que subsequentemente passa por uma recombinação de Curtius ao isocianato o qual cicliza a tiazolo-piridinona de bromo da fórmula (21). O cloreto de ácido é convenientemente gerado com cloreto de oxalila em um solvente inerte, tal como diclorometano. Após a evaporação o cloreto de ácido é reagido com azida de sódio em uma mistura de solvente tal como água /acetona/dioxano ou THF para fornecer a azida de acila. Após a preparação a azida de acila é aquecida a uma temperatura elevada de cerca de 180 a 250°C em Dowtherm® A e dioxano durante cerca de 30 minutos a 4 horas. O isocianato é formado *in situ* e passa por

reação intramolecular com o tiazol para formar o tiazolo-piridinona de bromo da fórmula (21).

Na Etapa B, o tiazolo-piridinona de bromo da fórmula (21) é reagido com um ácido fenil borônico para fornecer um tiazolo-piridinona de fenila da fórmula (22) em uma reação de acoplamento cruzado Suzuki. O técnico versado reconhecerá que existe uma variedade de condições úteis para facilitar tais reações de acoplamento cruzado. As condições de reação faz o emprego de um solvente adequado tal como dioxano, tolueno, ou dimetoxietano com a adição de etanol e água. Uma solução de uma base inorgânica é adicionada, tal como carbonato de sódio ou potássio. A reação ocorre na presença de um catalisador de paládio, tal como paládio (0) de tetracistrifenil fosfina sob uma atmosfera inerte em temperatura de cerca de 70 a 100°C durante cerca de 8 a 24 horas.

Alternativamente, um tiazolo-piridinona de fenila da fórmula (22) pode ser obtido de uma lactona da fórmula (4) como mostrado nas Etapas C, D, e E.

No Esquema 5, Etapa C, uma lactona da fórmula (4) é reagida com 2,4-dimetoxibenzilamina em um protocolo de Weinreb como descrito para o Esquema 3, Etapa A para fornecer um tiazol-amida da fórmula (23).

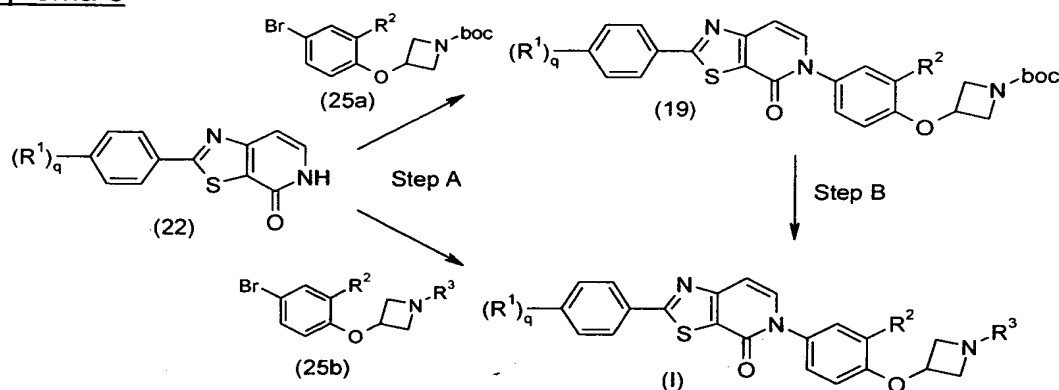
Na Etapa D, a amida da fórmula (23) é ciclizada à tiazolo-piridinona de benzila da fórmula (24). O álcool é oxidado ao aldeído empregando-se 1-hidróxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]iodoxol-3-ona e em seguida subsequentemente reagido com a amida. A reação ocorre em um solvente inerte, tal como acetato de etila, em uma temperatura de 40°C à temperatura de refluxo do solvente.

Na Etapa E, o grupo de proteção de 2,4-demetoxibenzila é removido empregando-se TFA puro em uma temperatura de 50 a 100°C para obter um tiazolo-piridinona da fórmula (22).

Será apreciado, que um bromotiazol da fórmula (20) pode ser preparado por métodos e procedimentos que são descritos aqui, ou que são conhecidos na técnica. Por exemplo, 2-bromotiazol-4-carbaldeído pode ser extensivo ao metil éster de ácido acrílico com me-

til(trifenilfosforanilideno)acetato em uma reação *Wittig* seguido pela hidrólise para obter o ácido bromotiazol acrílico da fórmula (20).

Esquema 6



Descrito no Esquema 6 é ainda outra rotina para obter os compostos da fórmula (I) utilizando-se uma tiazolo-piridinona de fenila da fórmula (22).

No Esquema 6, Etapa A, uma tiazolo-piridinona de fenila da fórmula (22) é acoplada com um brometo de fenila da fórmula (25a) ou (25b) para fornecer um tiazolo-piridinona da fórmula (19) ou fórmula (I). A reação ocorre em um solvente inerte tal como THF, ou preferivelmente dioxano com uma base inorgânica adicionada, tal como carbonato de cézio. Um catalisador de cobre é empregado, tal como iodeto de cobre (I) na presença de sym-dimetileno diamina. A reação é aquecida em uma temperatura de cerca de 70°C à temperatura de refluxo do solvente.

Na Etapa B, é reconhecido que a azetidina protegida da fórmula (19) pode ser facilmente convertida nos produtos finais da fórmula (I) como previamente descrito, tal como no Esquema 3, Etapas C e D.

Esquema 7



A formação de compostos da fórmula (II), pode ser realizada de acordo com o método descrito no Esquema 7, onde R^4 é como definido para a fórmula (II).

Uma azetidina da fórmula (Ia) é oxidada a um N-óxido de azetidina da fórmula (II) empregando-se ácido *m*-cloroperoxibenzóico em um sol-

vente inerte tal como diclorometano.

Os ensaios de ligação de ^{125}I -MCH e de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcional são empregados para demonstrar a potência dos compostos da presente invenção como antagonistas de MCHR1. Alguém versado na técnica é capaz de realizar ambos ensaios de ligação de ^{125}I -MCH e de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcional empregando-se os procedimentos anexos ou os procedimentos descritos na técnica. Para o ensaio de ligação, ver por exemplo, Macdonald, D., e outro, 2000. *Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding e activation*. Mol Pharmacol 58, 217-225. Para o ensaio funcional $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$, ver por exemplo, Gao, X., e outro, 2004. *Europium-labeled melanin-concentrating hormone analogues: ligands for measuring binding to melanin-concentrating hormone receptors 1 e 2*. Anal Biochem 328, 187-195.

Todos os ligantes, radioligantes, solventes e reagentes úteis nestes ensaios são facilmente disponíveis por fontes comerciais ou podem ser facilmente preparados por aqueles versados na técnica. Os ensaios de ligação de ^{125}I -MCH e de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ empregando-se membranas isoladas de células AV-12 transectadas com MCHR1 humano (Acesso de protocolo Suíço número Q99705) foram empregados para demonstrar a eficácia dos compostos descritos aqui como antagonistas de MCHR1. A ligação dos compostos ao MCHR1 é avaliada em um ensaio de ligação competitivo empregando-se ^{125}I -MCH, composto da invenção, e membranas clone 43 empregando-se técnicas de proximidade de cintilação. Os valores de IC_{50} (definidos como a concentração do composto teste requerido para reduzir a ligação específica de ^{125}I -MCH por 50%) são determinados ajustando-se os dados de resposta de concentração a um modelo de parâmetro 4 (resposta máxima, resposta mínima, coeficiente de Hill, IC_{50}) empregando-se uma planilha eletrônica. Os valores de K_i são calculados a partir dos valores de IC_{50} empregando-se a aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Cheng e outro (*Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3108 (1973)). Os compostos exemplificados mostram um K_i de $< 1 \mu\text{M}$ no ensaio de ligação descrito aqui. Especi-

ficamente, o composto do Exemplo 37 exibe uma média de MCHR1 K_i de cerca de 4 nM. Portanto, os compostos da invenção são eficazes como antagonistas de MCHR1 potentes.

O antagonismo funcional da atividade de MCH é avaliado mensurando-se a capacidade de um composto teste inibir a ligação estimulada por MCH de $GTP\gamma^{35}S$ para membranas isoladas de células AV-12 expressando o MCHR1 humano empregando-se um ensaio de proximidade de cintilação. Os valores de IC_{50} (definidos como a concentração de composto teste requeridos para reduzir a ligação $GTP\gamma^{35}S$ estimuladas por MCH por 50%) são determinados ajustando-se os dados de resposta de concentração a um modelo de parâmetro 4 (resposta máxima, resposta mínima, coeficiente de Hill, IC_{50}) empregando-se uma planilha eletrônica. Após verificar o antagonismo competitivo por análise de *Schild*, os valores de K_b são calculados a partir dos valores de IC_{50} para cada antagonista e EC_{50} para MCH (independentemente determinado) empregando-se uma modificação da aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Leff e Dougal (*Trends Pharmacol. Sci.* (1993) 14: 110-112). Os compostos exemplificados mostram os valores de K_b de $< 1 \mu M$ no ensaio funcional descrito aqui. Especificamente, o composto do exemplo 28 mostra um valor de MCHR1 K_b de cerca de 6 nM. Desse modo, os compostos da invenção são eficazes como potentes antagonistas de MCHR1.

Para demonstrar a eficácia in vivo, os compostos da invenção são administrados por gavagem oral para ratos Long-Evans machos obesos induzidos por dieta (Harlan, IN) pesando 450-500 g. Os animais são alojados individualmente em uma sala de temperatura regulada (24°C) com um ciclo reverso de 12 horas luz/escuro (escuro 10:00/22:00). Água e comida (Teklad 95217, Harlan, WI) estavam disponíveis *ad libitum*. Os compostos são administrados oralmente em um veículo que consiste em 10% de acácia e 0,15% de sacarina em água uma vez ao dia antes do início do período escuro durante 3 dias. O consumo de comida e o peso corporal são avaliados diariamente durante um período de 3 dias. O composto do Exemplo 29 produz uma redução de peso corporal média de cerca de 7 gramas em uma dose de

10 mg/Kg quando comparado ao controle e veículo. Os resultados mostram que os compostos da invenção são úteis no tratamento da obesidade.

Como antagonistas da ligação de MCHR1, um composto da presente invenção é útil nas condições de tratamento em animais humanos e não-humanos (especialmente de companhia) nos quais o receptor de MCHR1 demonstrou desempenhar um papel ou doenças relacionadas ao efeito de MCH. As doenças, distúrbios ou condições para as quais os compostos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção incluem as doenças descritas aqui e no pedido PCT WO 2007/066174. Os compostos da invenção podem também ser empregados em combinação com outros agentes terapêuticos aprovados para tratar, prevenir e/ou melhorar a obesidade e as doenças relacionadas. Neste formato, os compostos da presente invenção realçam os efeitos positivos de tais tratamentos de combinação aprovados ao mesmo tempo que minimizam os efeitos colaterais devido ao requerimento potencial de doses menores de tais compostos de combinação. Tais terapias de combinação podem ser liberadas individualmente ou em uma formulação combinada. Exemplos de compostos úteis em combinação com um composto da fórmula I ou II incluem agentes de perda de peso (Meridia[®], Xenical[®]), agentes de diminuição de colesterol (tais como por exemplo, lovastatina, sinvastatina pravastatina, fluvastatina, e atorvastatina), agentes de modulação ou de controle do nível de glicose, compostos de antagonista de canabinóide CB-1 (tal como por exemplo rimonabant) e similar(es).

No tratamento de animais não-humanos, não de companhia, os compostos da presente invenção são úteis para reduzir o ganho de peso e/ou melhorar a eficiência de utilização de alimentos e/ou aumentar a massa corporal magra.

O composto da fórmula I ou II é preferivelmente formulado em uma forma de dosagem unitária antes da administração. Portanto, ainda outra modalidade da presente invenção é uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I ou II e um veículo farmacêutico.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por procedimentos conhecidos empregando-se ingredientes facilmente disponí-

veis e bem-conhecidos. Na preparação das formulações da presente invenção, o ingrediente ativo (fórmula I ou composto II) normalmente será misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou incluído dentro de um veículo que pode ser na forma de um líquido, comprimido, cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semissólido ou líquido o qual age como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente ativo. Desse modo, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, losangos, sachês, selos, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossol (como um sólido ou em um meio líquido), cápsulas de gelatina macia e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguém versado na técnica está ciente de métodos, reagentes e condições para preparar várias formulações padrão ou pode avaliar tal informação sem experimentação indevida. As composições da invenção podem ser formuladas a fim de fornecer liberação rápida, sustentada ou demorada do ingrediente ativo após a administração ao paciente.

A dose específica administrada é determinada pelas circunstâncias particulares ao redor de cada situação. Estas circunstâncias incluem a rotina de administração, a história médica anterior do paciente, o sintoma ou a condição patológica a ser tratada, a severidade da condição/sintoma sendo tratado, e a idade e o sexo do recebedor. Entretanto, será entendido que a dosagem terapêutica administrada será determinada pelo médico na luz das relevantes circunstâncias, ou pelo veterinário para recebedores não-humanos.

Geralmente, uma dose diária mínima eficaz de um composto da fórmula I ou II é de cerca de 0,1 mg a cerca de 0,5 mg por quilograma. Uma dose máxima eficaz é de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg por quilograma. A dose exata apropriada para um recebedor particular é uma determinação a ser feita pelo médico tratando com base nas circunstâncias particulares do paciente. A dose apropriada pode também ser determinada, de acordo com a prática padrão nas técnicas médicas de "titular dose" ao recebedor; isto é, inicialmente administrando uma dose pequena do composto, e gradualmente

aumentando a dose até o efeito terapêutico desejado ser observado.

Os compostos podem ser administrados por uma variedade de rotinas incluindo rotina oral, retal, transdérmica, subcutânea, tópica, intravenosa, intramuscular ou intranasal. Uma rotina preferida de administração é oral.

Exemplos

Sem outra elaboração, acredita-se que aquele versado na técnica pode, empregar a descrição precedente, praticar a presente invenção em sua mais completa extensão. As seguintes preparações e exemplos são fornecidos para descreverem a invenção em todos os detalhes. Eles são destinados para ilustrarem e não limitarem a invenção de qualquer maneira. Os reagentes e materiais de partida são facilmente disponíveis para, ou podem ser facilmente sintetizados por, alguém versado na técnica. Aqueles versados na técnica prontamente reconhecerão variações apropriadas dos procedimentos descritos nos exemplos. Os nomes dos compostos da presente invenção são fornecidos por ChemDraw Ultra[®] versão 7.0.1.

Preparação 1

Etil éster de ácido [2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-acético

Dissolver 4-clorotiobenzamida (74,0 g, 431,1 mmols) em EtOH (470 mL) e tratar com etil-4-cloroacetoacetato (58,0 mL, 70,1 g, 426,0 mmols). Agitar a solução resultante mecanicamente ao refluxo durante 2 horas. Resfriar à temperatura ambiente, adicionar água (1000 mL), e extrair com Et₂O (2000 mL, em seguida 2 × 500 mL). Combinar as soluções orgânicas e lavar com salmoura (950 mL). Concentrar em vácuo para fornecer um óleo que solidifica-se em repouso (121,8 g). Recristalizar o material bruto de isopropanol/água para fornecer o composto do título (107,3 g, 89% de rendimento). ES/MS m/z (³⁵Cl) 282,1 [M+1]⁺.

Preparação 2

2-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-etanol

Dissolver etil éster de ácido [2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-acético (107,4 g, 381,2 mmols) em THF (800 mL) e resfriar a 0 - 5°C. Vagarosamente adicionar DIBAL (1,0 M em THF, 800 mL, 800 mmols) durante aproxima-

damente 3,5 horas mantendo à temperatura < 5°C. Após a adição ser concluída, aquecer a solução resultante à temperatura ambiente e agitar mecanicamente durante a noite. Resfriar a solução a 0-5°C e vagarosamente adicionar mais DIBAL (150 mL) mantendo à temperatura < 5°C. Agitar em temperatura ambiente durante 2,5 horas, em seguida resfriar a 0-5°C e vagarosamente extinguir durante 5 horas com sal de Rochelle aquoso saturado (2900 mL) mantendo à temperatura < 10°C. Extrair a mistura com EtOAc (2 × 3300 mL). Combinar as soluções orgânicas e concentrar em vácuo para fornecer um óleo (112,9 g). Dissolver o óleo em tolueno (600 mL) e concentrar em vácuo, em seguida repetir. Secar o resíduo em vácuo durante 6 horas para fornecer um resíduo pesando 107,4 g (110%). ES/MS m/z (³⁵Cl) 240,1 [M+1]⁺.

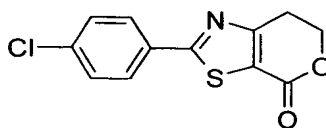
Preparação 3

Ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Dissolver 2-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-etanol (107 g bruto, 91 g líquido, 380 mmols) em THF (1210 mL) e resfriar a cerca de -75°C. Evacuar a solução gelada sob vácuo e encher com nitrogênio três vezes. Vagarosamente adicionar *n*-BuLi (1,6 M em hexanos, 530 mL, 848 mmols) durante aproximadamente 4 horas, mantendo à temperatura < -70°C. Vagarosamente adicionar à solução vermelha-púrpura por meio de uma cânula durante 3,5 horas a um frasco contendo -75°C THF que foi saturado com gás CO₂ (aproximadamente 390 g) mantendo à temperatura < -60°C. Carregar a suspensão marrom resultante com mais gás CO₂ (aproximadamente 355 g) e em seguida deixar a suspensão aproximar-se da temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando mecanicamente durante a noite. Saciar a reação com 1 N de HCl (3000 mL), resfriar a 16°C, e coletar o precipitado por filtração. Enxaguar o sólido com hexanos (1400 mL) e secar sob vácuo para fornecer 81,3 g (75%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 284,0 [M+1]⁺.

Preparação 4

2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-pirano[4,3-*d*]tiazol-4-ona



Misturar o ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (81,2 g, 286,2 mmols) com mono-hidrato de p-TsOH (32,0 g, 168,2 mmols) e tolueno (1200 mL). Aquecer a suspensão ao refluxo tempo durante o qual os sólidos dissolvem. Agitar a solução bronzeada resultante mecanicamente durante 2 horas, empregar uma armadilha Dean-Stark para coletar água (21 mL). Resfriar a solução à temperatura ambiente e adicionar NaHCO₃ aquoso saturado (1700 mL) e EtOAc (1700 mL). Separada a solução orgânica, em seguida extrair a camada aquosa com EtOAc (2 × 1700 mL). Combinar as soluções orgânicas, lavar com salmoura (1700 mL), e concentrar em vácuo para fornecer um sólido. Misturar o sólido com CH₂Cl₂ (500 mL) e concentrar em vácuo e repetir duas vezes para fornecer 60,1 g (79%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 266,0 [M+1]⁺.

Preparação 5

Metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona (500 g, 1882 mmols) em MeOH (5 L) e adicionar ácido sulfúrico concentrado (31 mL). Agitar a solução a 55°C durante 15 horas, em seguida aquecer a 66°C e continuar a agitação durante 4,5 horas adicionais. Resfriar a solução a 45°C e concentrar em vácuo para metade do volume. Continuar a resfriar a suspensão a 20°C. Isolar o precipitado por filtragem e lavar o sólido com MeOH frio. Secar o sólido (420,5 g) sob vácuo durante a noite. Concentrar o filtrado a cerca de 600 mL, filtrar, e lavar com MeOH frio para obter mais sólido (40,7 g). Purificar os materiais brutos por cromatografia instantânea, empregar 10% de EtOAc/CH₂Cl₂ como eluente, para fornecer um total de (442 g, 80%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (dt, J = 8,8, 4,7 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 (bs, 1H).

Preparação 6

Metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-oxo-etil)-tiazol-5-carboxílico

Dissolver o metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (100 g, 336 mmols) em CH_2Cl_2 (2 L) e tratar com brometo de potássio (4,0 g, 33,6 mmols) e TEMPO (1,1 g, 7,0 mmols). Resfriar a solução a -10°C e adicionar uma solução de hipoclorito de sódio (1 L, 0,25 M em água) e bicarbonato de sódio aquoso (1 L, 1,4 M). Agitar a suspensão resultante a 0°C durante 15 minutos e em seguida diluir com água (3,2 L) e CH_2Cl_2 (1,3 L). Remover a solução orgânica e extrair a fase aquosa com CH_2Cl_2 (1,3 L). Combinar as soluções orgânicas e lavar com salmoura (1,3 L), em seguida secar, filtrar, e concentrar para fornecer (91,5 g, 92%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,86 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (dt, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 2H), 7,43 (dt, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H).

Preparação 7

Metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Misturar metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-oxo-etil)-tiazol-5-carboxílico (96,4 g, 308 mmols), resina de permuta de íon Dowex[®] 50X8 (33,3 g), e ortoformiato de trimetila (147 mL) em MeOH (670 mL). Agitar a suspensão durante a noite em temperatura ambiente. Filtrar através de um tampão de terra de diatomácia e enxaguar com MeOH (3×300 mL). Agitar o filtrado a 0°C durante 2 horas e em seguida concentrar a um volume de aproximadamente 250 mL. Coletar o sólido por filtração, enxaguar com MeOH frio, e secar durante a noite em temperatura ambiente para obter 88,2 g (84%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 342,0 $[\text{M}+1]^+$.

Preparação 8

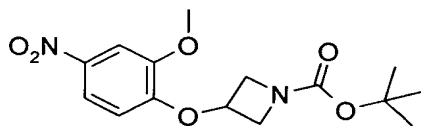
Ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Misturar o metil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (3,6 g, 10,5 mmols) em EtOH (40 mL) e em seguida adicionar NaOH a 2 M (6,8 mL). Agitar a suspensão mecanicamente durante a noite e em seguida concentrar em vácuo. Dissolver o sólido em água (40 mL), resfriar a 0°C , e ajustar o pH a 5-6 com 1 N de HCl (13 mL). Agitar a suspensão durante 15 minutos, coletar o precipitado, e lavar o sólido com água (4×20 mL). Secar o sólido em um forno a vácuo durante a noite para

fornecer 3,3 g (96%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 326,0 $[\text{M}-1]^+$.

Preparação 9

Terc-butil éster de ácido 3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico



- Dissolver 1-flúor-2-metóxi-4-nitro-benzeno (118 g, 689 mmols) e
- 5 terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico (125 g, 724 mmols) em THF (800 mL) e resfriar a 0°C sob nitrogênio. À solução acima, adicionar gota-a-gota uma solução de THF a 1 M de *tert*-BuOK (1 L). Após a adição ser concluída, agitar a solução marrom-escura durante 30 minutos a 0°C e em seguida diluir com água (1 L) durante um período de 10 minutos. Agitar a
- 10 mistura durante 5 minutos, em seguida extrair com metil éter de *tert*-butila (2×). Combinar as soluções orgânicas e lavar com salmoura (2 × 700 mL), em seguida secar e concentrar. Secar o sólido em vácuo a 45°C durante 20 horas para obter 216 g (95%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,47 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,30 (d, 1H, $J = 2,6$),
- 15 6,17 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,5$), 4,76 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Preparar os compostos de nitro na tabela abaixo, Preparações 10 a 13, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 9.

Prep	Produto (Nome Químico)	RMN
10	terc-butil éster de ácido 3-(2-Flúor-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,05 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,38 (dd, 2H, $J = 2,7, 9,5$), 3,96 (bd, 2H), 1,43 (s, 9H).
11	terc-butil éster de ácido 3-(2-ciano-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,6 (d, 1H, $J = 2,7$), 8,45 (dd, 1H, $J = 6,5, 9,2$), 7,08 (d, 1H, $J = 9,2$), 5,24 (m, 1H), 4,42 (dd, 2H, $J =$

Prep	Produto (Nome Químico)	RMN
		2,5, 9,5), 4,0 (bd, 2H), 1,43 (s, 9H).
12	terc-butil éster de ácido 3-(2-cloro-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,31 (d, 1H, <i>J</i> = 2,8), 8,16 (dd, 1H, <i>J</i> = 6,2, 9,1), 6,96 (d, 1H, <i>J</i> = 8,9), 5,16 (m, 1H), 4,39 (dd, 2H, <i>J</i> = 2,9, 9,3), 3,96 (bd, 2H), 1,43 (s, 9H).
13	terc-butil éster de ácido 3-(4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,2 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2), 6,96 (d, 2H, <i>J</i> = 9,3), 5,08 (m, 1H), 4,36 (dd, 2H, <i>J</i> = 2,4, 9,4), 3,91 (dd, 2H, <i>J</i> = 6,6, 9,7), 1,42 (s, 9H)

Preparação 14

Terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

- Dissolver terc-butil éster de ácido 3-(2-metóxi-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (210 g, 639 mmols) em THF (630 mL) e transferir com MeOH (1680 mL) para um tanque de aço inoxidável contendo 10% de paládio sobre carbono pré-umedecido com tolueno. Hidrogenar a mistura em um agitador Parr durante 2,5 horas. Remover o catalisador por filtração através de terra de diatomácea e enxaguar os sólidos com MeOH. Concentrar o filtrado em vácuo, e em seguida coevaporar o resíduo três vezes com heptano (500 mL de cada vez) para obter 190 g (99%) do composto do título como um sólido bronzeado o qual é empregado imediatamente na reação seguinte. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,48 (d, 1H, *J* = 8,5), 6,30 (d, 1H, *J* = 2,6), 6,17 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,5), 4,77 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H).

- Preparar os compostos de anilina compostos na tabela abaixo, Preparações 15 e 16, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 14.

Prep	Produto (Nome Químico)	RMN
15	terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-flúor-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,56 (t, 1H, J = 8,8), 6,42 (dd, 1H, J = 10,1, 12,8), 6,30 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,0 (dd, 2H, J = 6,3, 10,4), 3,53 (bs, 2H), 1,41 (s, 9H).
16	terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,57 (dd, 4H, J = 9,3, 18), 4,74 (m, 1H), 4,2 (dd, 2H, J = 3,5, 10,2), 3,94 (dd, 2H, J = 5,9, 10,2), 3,43 (bs, 2H), 1,41 (s, 9H)

Preparação 17

Terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-ciano-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

- Dissolver terc-butil éster de ácido 3-(2-ciano-4-nitro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (1 g, 3,13 mmols) em EtOH seco (12,53 mL). Adicionar à solução de NH_4Cl saturada (3,77 mL, 17,28 mmols) e índio (2,2 g, 19,15 mmols). Aquecer ao refluxo durante uma hora. Saciar a mistura com água (50 mL) e filtrar através de terra de diatomácia. Neutralizar a mistura com tampão pH = 7 e extrair com CH_2Cl_2 (2 $\times$ 20 mL). Combinar as camadas orgânicas e lavar com água (30 mL). Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregar 0-50% de EtOAc/hexanos como eluente, para fornecer 660 mg (72%) do produto desejado. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,85 (d, 1H, J = 3), 6,78 (dd, 1H, J = 6,1, 8,7), 6,44 (d, 1H, J = 9), 4,82 (m, 1H), 4,24 (dd, 2H, J = 3,0, 9,6), 4,02 (dd, 2H, J = 5,8, 9,8), 3,53 (bs, 2H), 1,42 (s, 9H).

- Preparar o composto de anilina na tabela abaixo seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 17.

Prep	Produto (Nome Químico)	RMN
18	terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-cloro-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,72 (s, 1H), 6,46 (s, 2H),

Prep	Produto (Nome Químico)	RMN
		4,76 (m, 1H), 4,20 (dd, 2H, $J = 4,4, 10,4$), 4,02 (dd, 2H, $J = 6,2, 10,6$), 3,48 (bs, 2H), 1,42 (s, 9H).

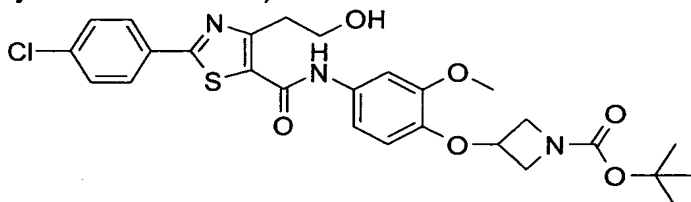
Preparação 19

Terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

- 5 Dissolver o ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (147 g, 448 mmols), terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (120 g, 402 mmols), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 g, 490 mmols) em THF (1.2 L) e resfriar a cerca de 10°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Tratar a solução acima com di-
- 10 isopropiletilamina (117 mL, 673 mmols) gota-a-gota durante 2 minutos ao mesmo tempo que mantendo à temperatura entre 10 - 15°C. Adicionar cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (93 g, 489 mmols) à solução e agitar em temperatura ambiente durante 19 horas. Resfriar a solução a 0°C e diluir com água (1,2 L). Coletar o precipitado por filtragem e triturar com água (5 × 700 mL). Secar o sólido bronzeado durante 3 dias a 50°C sob
- 15 vácuo para obter 219 g (90%) do composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,03 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 2,4$), 7,42 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,6$), 6,57 (d, 1H, $J = 8,6$), 4,86 (m, 1H), 4,84 (t, 1H, $J = 5,7$), 4,26 (dd, 2H, $J = 6,7, 10,6$), 4,08 (dd, 2H, $J = 4,3, 10,6$), 3,90 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,37 (d, 2H, $J = 5,5$), 1,43 (s, 9H).

20 Preparação 20

Terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico



Dissolver o terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (9,1 g, 30,9 mmols) em tolueno (100 mL) em temperatura ambiente e tratar com trimetilalumínio (22,0 mL, 2,0 M em tolueno). Agitar a solução vermelha escura em temperatura ambiente durante uma hora e adicionar 2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona sólido (7,97 g, 30,0 mmols). Aquecer a solução a 50°C e agitar durante 2 horas. Resfriar à temperatura ambiente e vagarosamente saciar com solução de sal de Rochelle saturada (5 mL). Após o borbulhamento baixar, adicionar solução de sal de Rochelle adicional (30 mL) e agitar vigorosamente durante 2 horas. Separar a fase orgânica e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). Combinar as porções orgânicas e lavar com solução de sal de Rochelle saturada (2 × 25 mL) e salmoura (25 mL). Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando MeOH a 5%(NH₃/CH₂Cl₂ a 2M) como eluente, para fornecer um sólido alaranjado. Também purificar o material por trituração com 1:1 CH₂Cl₂:éter de dietila, seguido por filtração para fornecer 12,77 g, (76%) do composto do título como um sólido branco. ES/MS m/z (³⁵Cl) 558,2 [M-1]⁺.

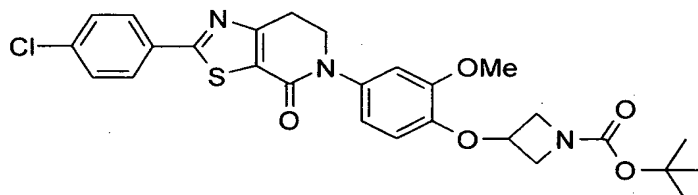
Preparar os compostos de álcool-amida na tabela abaixo, Preparações 21 a 25, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 20.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
21	terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 530,2 [M+1] ⁺
22	terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-flúor-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 548 [M+1] ⁺
23	terc-butil éster de ácido 3-(2-cloro-4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 564 [M+1] ⁺
24	terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-	(³⁵ Cl) 553 [M-1] ⁺

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
	tiazol-5-carbonil]-amino}-2-ciano-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	
25	terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-Flúor-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico	544,8 (M+1) ⁺

Preparação 26

Terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico



- 5 Dissolver o terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (9,1 g, 30,9 mmols) em THF (100 mL) em temperatura ambiente e tratar com tri-n-butilfosfina (6,2 mL, 24,8 mmols) e azodicarboxilato de di-isopropila (5,0 g, 24,7 mmols). Agitar a solução a 50°C durante 5 horas, em seguida resfriar à temperatura ambiente e concentrar em vácuo para ¼ de volume. Diluir a
- 10 mistura amarela com dietil éter (100 mL) e coletar o pó amarelo-claro por filtragem, lavar com dietil éter adicional (50 mL). Secar o sólido em vácuo para obter 9,7 g (79%) do composto do título como um sólido amarelo-claro. ES/MS m/z (³⁵Cl) 542,2 [M+1]⁺, 564,2 [M+Na]⁺.

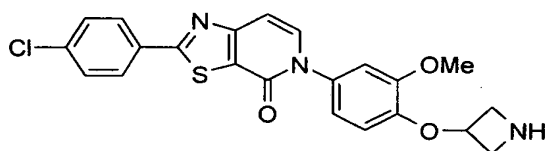
- 15 Preparar os compostos de lactama na tabela abaixo, Preparações de 27 a 31, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 26.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
27	terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-ciano-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 537 [M+1] ⁺

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
28	terc-butil éster de ácido 3-{2-cloro-4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 546 [M+1] ⁺
29	terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-flúor-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 530 [M+1] ⁺
30	terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 512 [M+1] ⁺
31	terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-Flúor-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	470 [M-56 (t-butil)] ⁺ 1

Exemplo 1

5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



Dissolver o terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (18,9 g, 31,28 mmols) e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (19,7 g, 103,56 mmols) em tolueno seco (460 mL) e agitar mecanicamente a 95°C durante a noite. Resfriar a mistura reacional e adicionar NaOH a 1 N. Agitar a mistura vigorosamente em temperatura ambiente durante uma hora. Extrair a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 × 700 mL). Combinar as porções orgânicas, lavar com salmoura (700 mL), secar sobre MgSO₄, e filtrar. Concentrar o filtrado em vácuo para fornecer 13,0 g (85%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 440,0 [M+1]⁺.

Exemplo 1a

Sal de cloridrato 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Misturar terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (208 g, 344 mmols) em EtOH (2.2 L) e tratar com HCl concentrado (208 mL). Aquecer a mistura ao refluxo durante uma hora e em seguida resfriar a 0°C. Coletar o sólido por filtração e enxaguar com Et₂O gelado (4 × 500 mL). Secar o sólido sob vácuo a 55°C durante 2 dias para fornecer 159 g (97%) do composto do título como um sólido não totalmente branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,37 (s, 2H), 8,15 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, *J* = 7,6), 7,66 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, *J* = 7,5), 7,05 (d, 1H, *J* = 7,3), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,5, 8,7), 6,92 (d, 1H, *J* = 8,6), 5,09 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

Preparação 32

Terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]-2-flúor-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico

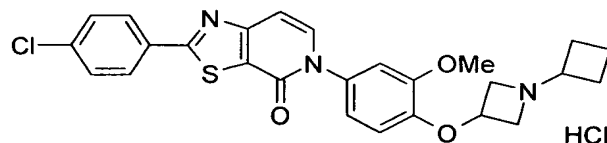
Dissolver o terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-flúor-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (260 mg, 0,474 mmol) em DMSO seco (3,16 mL) seguido pela adição de trietilamina (0,125 mL, 0,901 mmol). Esfriar a mistura a 15°C e adicionar em porções complexo de piridina de trióxido de enxofre (133 mg, 0,820 mmol). Agitar durante aproximadamente 2 horas. (Nota: Pyr*SO₃ adicional pode ser necessário até o material de partida ser consumido). Saciar a mistura com água (10 mL) e extrair com CH₂Cl₂ (2 × 25 mL). Secar, filtrar, e concentrar à *secura*.

Redissolver o material bruto em CH₂Cl₂ (1,9 mL) e adicionar TFA (0,558 mL, 7,38 mmols) e agitar até a reação estar completa por TLC (1:1 EtOAc/hexanos). Saciar a mistura com água (10 mL) e 5 N de solução de NaOH para pH = 8-10. Extrair a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 × 25 mL). Secar, filtrar, e concentrar para um sólido branco. Triturar com Et₂O para fornecer 46 mg (22%) de um sólido bronzeado. ES/MS *m/z* (³⁵Cl) 428,0 [M+1]⁺.

Exemplo 2

Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidín-3-ilóxi)-3-metóxi-

fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.



Método 1: Dissolver terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetóxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (18,9 g, 31,28 mmols) e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (19,7 g, 103,56 mmols) em tolueno seco (460 mL) e agitar mecanicamente a 95°C durante a noite. Resfriar a mistura reacional e adicionar NaOH a 1 N. Agitar a mistura vigorosamente em temperatura ambiente durante uma hora. Extrair a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 × 700 mL). Combinar as porções orgânicas, lavar com salmoura (700 mL), secar sobre MgSO₄, e filtrar. Concentrar o filtrado em vácuo para fornecer 13,0 g (85%) de 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona. ES/MS m/z 440,0 (³⁵Cl) [M+1]⁺.

Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (300 mg, 0,680 mmol) e ciclobutanona (76 µL, 1,02 mmol) em 1,2-dicloroetano seco (6,66 mL). Misturar bem e adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (500 mg, 2,26 mmols). Agitar durante a noite em temperatura ambiente. Adicionar à solução de NaOH a 1 N e extrair com CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Combinar as porções orgânicas e lavar com água (2 × 5 mL). Secar com Na₂SO₄, filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar o material bruto por cromatografia em sílica-gel empregar um gradiente de 0-10% de 2 N de NH₃/MeOH em CH₂Cl₂. Coletar as frações desejadas e remover o solvente por meio de pressão reduzida. Redissolver o material em CHCl₃ e adicionar solução de HCl a 1 N (cerca de 300 µL). Remover o solvente por meio de pressão reduzida e secar em vácuo em temperatura ambiente durante a noite para fornecer 161 mg (44%) do composto do título. ES/MS m/z 494,0 (³⁵Cl) [M+1]⁺.

Método 2:

Dissolver terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (15,6 g,

28,9 mmols) em CHCl_3 (156 mL) e MeOH (156 mL). Adicionar HCl aquoso concentrado (6 mL, 79,2 mmols). Aquecer a solução resultante a 55-60°C durante a noite. Resfriar a reação à temperatura ambiente. Adicionar ciclobutanona (12 g, 171,2 mmols) a 5-10°C. Em seguida adicionar em porções triacetoxiboroidreto de sódio (43,6 g, 205,7 mmols). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante a noite. Saciar a reação vagarosamente com uma solução de Na_2CO_3 (210 mL) em água (300 mL) para levar a mistura para um pH = 8. Adicionar água (90 mL) e CHCl_3 (120 mL) e filtrar. Coletar o filtrado e lavar a camada orgânica com água (150 mL). Concentrar em vácuo para fornecer um sólido branco 11,2 g (78%) do composto do título.

Exemplo 3

Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Misturar as peneiras moleculares (100 mg, tipo 3A), 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,00 g, 2,27 mmols), e [(1-etoxiciclopropil)óxi]trimetilsilano (688,3 μL , 3,41 mmols), e ácido acético (651,3 μL , 11,37 mmols) em metanol seco (11 mL) e refluxar a mistura durante 3 horas. Resfriar a reação à temperatura ambiente, em seguida adicionar cianoboroidreto de sódio (376 mg, 5,68 mmols) e vagarosamente aquecer a 40°C durante uma hora. Resfriar a mistura e adicionar 1 N de solução de NaOH, em seguida extrair a camada aquosa com CHCl_3 (3 $\times$ 25 mL). Secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Purificar o material bruto em cromatografia em sílica-gel empregando-se um gradiente de 0-10% de NH_3/MeOH a 2 N em CHCl_3 . Coletar as frações desejadas e remover o solvente por meio de pressão reduzida. Redissolver o material resultante em CHCl_3 e adicionar solução de HCl a 1 N/ Et_2O (2,27 mL). Remover o solvente e secar sob vácuo para fornecer 408 mg (35%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 480,0 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 4

5-[4-(1-Acetil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

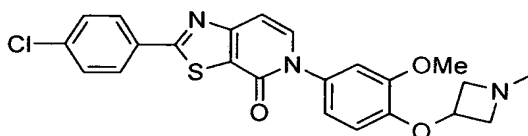
Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-

5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (75 mg, 0,171 mmol) e trietilamina (52,5 μ L, 0,376 mmol) em CH_2Cl_2 seco (700 μ L). Esfriar a 0°C e adicionar acetilcloreto (13,4 μ L, 0,188 mmol). Deixar aquecer à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar à solução de HCl a 1 N e extrair com CH_2Cl_2 (3 $\times$ 5 mL).

- 5 Combinar as porções orgânicas e lavar com água (2 $\times$ 5 mL). Secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo resultante em HPLC com 5 μ m 30 $\times$ 75 mm X coluna Bridge C18; eluente: 34% de água (com 10 mM de NH_4HCO_3 adicionado a pH = 10/acetontirila (isocrático) para fornecer 39 mg, (48%). ES/MS m/z (^{35}Cl) 481,8 $[\text{M}+1]^+$.

10 Exemplo 5

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



- Resfriar uma mistura de 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona, sal de cloridrato (20 g, 42,0 mmols) em metanol (600 mL) a 15°C. Adicionar ácido acético (12,1 mL, 211,6 mmols) e cianoboroidreto de sódio (7 g, 111 mmols). Adicionar formaldeído (10,2 mL, 136,45 mmols, como uma solução em água à mistura densa e agitar durante 15 horas em temperatura ambiente. Resfriar a mistura a 5°C, adicionar NaHCO_3 aquoso saturado (320 mL), e agitar a mistura durante uma hora em temperatura ambiente. Extrair a mistura com CHCl_3 (3 $\times$ 1 L). Combinar as soluções orgânicas e lavar com salmoura, em seguida secar, filtrar, e concentrar. Dissolver o resíduo em CHCl_3 (240 mL) e diluir com *tert*-butil metil éter (700 mL). Coletar o precipitado por filtragem e enxaguar os sólidos com mais *tert*-butil metil éter. Secar o sólido sob vácuo durante 5 horas em temperatura ambiente para obter 5,4 g (81%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 5a

Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (106 g, 234 mmols) em CHCl_3 (2,1 L) e resfriar a solução a 15°C. À solução acima, adicionar gota-a-gota HCl (140 mL, 2 M em dietil éter) durante 10 minutos. Agitar a mistura durante uma hora e diluir com *terc*-butil metil éter (2 L). Coletar o precipitado por filtração e lavar o sólido com *terc*-butil metil éter (3 × 660 mL). Secar o sólido em temperatura ambiente durante 4 dias sob vácuo para fornecer 115 g (100%). ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 [M+1]⁺.

Exemplo 5b

Sal de fumarato 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (638 mg, 1,41 mmols) em 1,4-dioxano a 100°C. À solução acima, adicionar uma solução de ácido fumárico (5,64 mL, 1,41 mmol, 0,25 M em água). Agitar a solução resultante a 100°C durante 5 minutos, em seguida a 50°C durante uma hora. Concentrar a solução com uma corrente de gás de nitrogênio para ¾ de volume. Aquecer a mistura até 100°C até todos os sólidos dissolverem-se, em seguida vagarosamente resfriar a -10°C. Coletar o precipitado branco por filtração e lavar os sólidos com dioxano frio (10 mL). Secar o sólido em temperatura ambiente durante o fim de semana para obter 500 mg (62%) do composto do título como um pó branco fino. ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 [M+1]⁺.

Rotina Alternativa para o Exemplo 5b

Etapa 1: dietil éster de ácido 2-cloro-3-oxo-pentanodióico

Dissolver o dietil éster de ácido 3-oxo-pentanedióico (1122 g, 5,327 mol) em CH_2Cl_2 (3 L) e resfriar a -9°C. À solução acima, vagarosamente adicionar uma solução de cloreto de sulfurila (374 g, 2,69 mol) em CH_2Cl_2 (3 L) durante 3 horas. Na conclusão, adicionar uma segunda carga de cloreto de sulfurila (374 g, 2,69 mol) em CH_2Cl_2 (3 L) durante 4 horas. Agitar a solução resfriada resultante durante uma hora, em seguida aquecer à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Resfriar a solução em um banho de gelo e vagarosamente adicionar água (8 L). Agitar durante 15 mi-

nutos, em seguida separar as camadas. Extrair a camada aquosa com CH_2Cl_2 adicional. Combinar as fases orgânicas e lavar com NaHCO_3 saturado (3 L). Secar e concentrar a solução orgânica para obter 1370 g (105%) do composto do título como um óleo incolor. Empregar o material como está na reação seguinte sem outra purificação. ES/MS m/z (^{35}Cl) 235 $[\text{M}-1]^+$.

Etapa 2: etil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-etoxycarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico

Dissolver o dietil éster de ácido 2-cloro-3-oxo-pentanedioico (1370 g, 5,50 mol) em EtOH (8,5 L) e adicionar 4-cloro-tiobenzamida (885 g, 5,00 mol). Aquecer a mistura a 75°C e agitar mecanicamente durante 5,5 horas. Resfriar a mistura a 45°C , em seguida vagarosamente adicionar água (3,5 L) e agitar durante a noite. Coletar o precipitado amarelo e lavar os sólidos com 50% de EtOH/água (4 L). Secar em um forno para obter 1505 g (81%) do composto do título. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,90 (d, 2H, $J = 7,4$), 7,41 (d, 2H, $J = 7,4$), 4,34 (q, 2H, $J = 6,8$), 4,24 (s, 2H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,4$), 1,36 (t, 3H, $J = 6,8$), 1,27 (t, 3H, $J = 6,8$).

Etapa 3: ácido 4-carboximetil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Dissolver o etil éster de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-etoxycarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico (99 g, 280 mmols) em EtOH (500 mL) e adicionar NaOH a 2 M (700 mL, 1400 mmols). Aquecer a mistura a 50°C durante 1,5 hora, em seguida resfriar a solução em um banho de gelo, e tratar com 2,5 M de HCl (1 L) e agitar durante 2 horas. Coletar o precipitado por filtragem, lavar com 50% de EtOH/água (500 mL), e em seguida lavar com água (1 L). Secar em um forno a vácuo durante a noite a 45°C para fornecer 80,2 g (95%) do composto do título. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 13,66 (br s, 1H), 12,55 (br s, 1H), 8,01 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,60 (d, 2H, $J = 8,9$), 4,11 (s, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metoxycarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico

Misturar o ácido 4-carboximetil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (145 g, 482 mmols) em MeOH (900 mL) e tratar com ácido sulfúrico (1,20 mL, 21,68 mmols). Agitar a mistura ao refluxo durante a noite e em seguida começar a destilar o MeOH para concentrar a solução. Coletar cerca de 300 mL de MeOH e em seguida refluxar durante 5 horas adicionais.

Filtrar a mistura reacional e resfriar o filtrado em um banho de gelo durante uma hora. Coletar o precipitado amarelo por filtração e enxaguar com MeOH frio. Secar o sólido em um forno a vácuo a 45°C durante a noite para fornecer 105 g do composto do título. Concentrar o filtrado acima a cerca de
 5 200 mL de volume e coletar 20 g de material adicional. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 13,72 (br s, 1H), 8,00 (d, 2H, $J = 8,4$), 7,59 (d, 2H, $J = 8,8$), 4,21 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Etapla 5: terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

10 Misturar o anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico (50% em EtOAc) (528,7 g, 831,3 mmols) e THF (1110 mL) e esfriar a 5°C. Adicionar ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico (185,0 g, 593,43 mmols) seguido por terc-butil éster de ácido 3-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (192,2 g, 914,4 mmols). Carregar N-
 15 metilmorfolina (99 mL, 1247 mmols) gota-a-gota durante 15 minutos e remover o banho de gelo imediatamente após a adição. Aquecer a reação a 65°C durante 16 horas e saciar com água (555 mL). Diluir com EtOAc (1110 mL) e separar as camadas. Lavar com bicarbonato de sódio saturado (555 mL) e com salmoura (555 mL). Destilar o solvente orgânico até < 5% de THF so-
 20 brar e em seguida adicionar novamente com acetato de etila como necessário para um total de 740 mL de solvente no fim da destilação. Adicionar heptano (230 mL) a 75°C e semear com produto autêntico a 55°C. Deixar resfriar à temperatura ambiente, filtrar, e enxaguar duas vezes com heptano-EtOAc (2 $\times$ 100 mL, 1:1). Secar em um forno a vácuo a 40°C para obter
 25 313,5 g (90%) do composto do título como um sólido marrom alaranjado. ES/MS m/z (^{35}Cl) 586 $[\text{M}-1]^+$.

Etapla 6: terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Carregar em um frasco sob uma atmosfera inerte solução de
 30 THF de boro-hidreto de lítio a 2 M (1140 mL, 2280 mmols) e aplicar resfriamento de banho de gelo. Enquanto isso em um vaso separado, dissolver terc-butil éster de ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-

carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (2058 g, 3500 mmols) em THF (12,35 L). Agitar até a dissolução completa ser obtida. Transferir esta solução a um funil de adição e começar a adição lenta da corrente ao agente de redução. Uma vez que a adição está completa, remover o banho de gelo e agitar durante 30 – 90 minutos. Saciar a reação adicionando-se acetona (407 g, 7008 mmols). Agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos e adicionar acetato de etila (8230 mL) com água (8230 mL). Separar as camadas e lavar a camada orgânica superior uma segunda vez com água (8230 mL) seguido por 5% de salmoura (8230 mL). Destilar o solvente até <5% da composição de solvente ser THF, adicionando-se EtO-Ac como necessário. Reduzir o volume da suspensão a 6200 mL e adicionar heptano (2050 mL). Deixar a suspensão vagorosamente resfriar novamente à temperatura ambiente, filtrar o precipitado, lavar com 1:1 heptano/acetato de etila e secar para peso constante em um forno a vácuo a 40°C para obter o composto do título (88%). ES/MS m/z (³⁵Cl) 560 [M+1]⁺.

Etapa 7: terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4*H*-tiazol[5,4-*c*]piridina-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico

Carregar ao vaso de reação o terc-butil éster de ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (2520 g, 4499 mmols), DMSO (5040 mL), e trietilamina (1932 g, 18901 mmols). Resfriar a suspensão marrom a 15°C. Em um vaso separado, dissolver o complexo trióxido de enxofre-piridina (2923 g, 17997 mmols) em DMSO (12,6 L). Adicionar vagorosamente a solução SO₃-piridina à mistura reacional de uma tal maneira para manter qualquer exotermia abaixo de 22°C. Quando a adição for concluída, aquecer a reação a 65°C durante 16 horas. Após a conclusão da reação manter à temperatura em 65°C e adicionar água (17,64 L) vagorosamente a corrente moderada. Agitar a suspensão resultante a 65°C durante 90 minutos e filtrar o produto bruto sem resfriamento. Enxaguar a massa bruta duas vezes com água, em seguida fornecer a massa úmida uma lavagem de remoção com metanol gelado. Extrair seca a massa úmida de MeOH durante 30 minutos e em seguida retorná-la ao vaso de reação e suspender em metanol (20,16 L). A-

quecer a 65°C durante 10 minutos, vagorosamente resfriar novamente à temperatura ambiente, filtrar, lavar com metanol, e secar para peso constante em um forno a vácuo a 40°C para obter 2192 g (90%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 484 [M-*terc* + 1]⁺.

- 5 Etapa 8: sal de cloridrato 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

A um vaso de reação, carregar *terc*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4*H*-tiazol[5,4-c]piridina-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (5,00 g, 9,26 mmols) e *n*-propanal (100 mL) e agitar como uma
10 suspensão fina. Adicionar 37% de HCl (2,0 mL, 23,2 mmols) à temperatura ambiente em uma porção e aquecer a 65°C durante 16 horas. Remover do calor e resfriar à temperatura ambiente. Filtrar e enxaguar com *n*-PrOH (10 mL) para obter um sólido não totalmente branco. Secar a massa filtrante em um forno a vácuo a 45°C para peso constante para obter 4,216 g (96%) do
15 composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 440 [M+1]⁺.

Etapa 9: 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Combinar metanol (480 mL), *terc*-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4*H*-tiazol[5,4-c]piridina-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-
20 carboxílico (60,00 g, 111,1 mmols), e clorofórmio (480 mL). A esta solução adicionar vagorosamente 35% de HCl aquoso (28,4 g, 277 mmols). Aquecer a mistura reacional a 50°C durante 15 horas. Resfriar a mistura reacional a 10°C. Uma suspensão densa surge por volta de 35°C. Uma vez a 10°C, adicionar formaldeído (27,33 g, 333 mmols) e a suspensão densa torna-se mais
25 fina ao mesmo tempo que agita durante 2,5 horas. Adicionar triacetoxiboroireto de sódio (76,53 g, 361 mmols) em três porções iguais e aquecer a mistura reacional à temperatura ambiente. Carregar a solução de carbonato de sódio à reação até pH = 8,1 e deixar as camadas separarem. Lavar a camada orgânica com água (300 mL). Destilar o solvente até o volume da solução
30 ser de 240 mL e adicionar novamente acetato de etila (240 mL) para obter uma boa suspensão. Resfriar a reação à temperatura ambiente e filtrar. Enxaguar com acetato de etila (180 mL), e secar para peso constante sob vá-

cuo a 50°C para obter 45,57 g (91%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 454 [M+1]⁺.

Etapa 10: 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona, sal de fumarato

- 5 Dissolver o ácido fumárico (59,41 g, 0,5118 mol) metanol/água (1900 mL, 1/1) aquecendo-se a 60°C. Em um vaso separado dissolver 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (200,0 g, 0,4406 mol) em metanol (2000 mL) e aquecer a 65°C. Adicionar à solução de ácido fumárico quente tão rapidamente quanto possível. Deixar à temperatura restabelecer a 65°C e manter durante 15 minutos. Resfriar a 25°C a 0,25°C/minuto e manter durante uma hora. Filtrar e lavar o reator duas vezes com metanol (100 mL), e enxaguar a massa filtrante duas vezes com metanol (250 mL) cada. Secar sob vácuo a 40°C até o peso constante para fornecer 223 g (89%) do composto do título.

15 Preparação 33

3,4-Diflúor-tiobenzamida

- Dissolver 3,4-difluorobenzamida (4,95 g, 31,5 mmols) em dietil éter (70 mL) e resfriar a mistura a 0°C. Adicionar pentassulfeto de fósforo (7,0 g, 31,5 mmols) e aquecer a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar a mistura e concentrar o filtrado para obter 5,5 g (100%) de um sólido amarelo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,99 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,46 (m, 1H).

- Preparar os compostos de tiazolo-piridona na tabela abaixo, empregando-se 4-trifluorometil-tiobenzamida e 3,4-diflúor-tiobenzamida, seguindo essencialmente os procedimentos na rotina alternativa do Exemplo 5b, Etapas 1 a 7.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS/m/z
34	terc-butil éster de ácido 3-{2-metóxi-4-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	518,0 [M-tBu+1] ⁺
35	terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(3,4-Diflúor-fenil)-4-oxo-4H-	486,0 [M-tBu+1] ⁺

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS/m/z
	tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	

Preparação 36

5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Dissolver terc-butil éster de ácido 3-{2-metóxi-4-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (1,3 g, 2,27 mmols) em diclorometano (12 mL) e vagarosamente adicionar ácido trifluoroacético (6 mL). Agitar a mistura durante uma hora e em seguida evaporar. Aplicar o resíduo a 10 g de uma coluna SCX com diclorometano. Lavar a coluna com metanol em seguida eluir o material empregando-se 1:1 diclorometano:2N amônia/metanol. Concentrar para fornecer 0,909 g (85%) do produto desejado como um sólido branco. MS/ES m/z 474,0 [M+1]⁺.

Preparar o composto de amina livre na tabela abaixo seguindo essencialmente o procedimento na Preparação 36.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS/m/z
37	5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(3,4-difluor-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	442,0 [M+1] ⁺

Exemplo 6

5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,909 g, 1,92 mmol) em dicloroetano (25 mL) e adicionar ciclobutanona (0,502 mL, 6,72 mmols), triacetoxiboroidreto de sódio (0,814 g, 3,84 mmols), e ácido acético (0,22 mL, 3,84 mmols). Agitar a mistura durante a noite, adicionar bicarbonato de sódio saturado, e extrair com diclorometano (3×). Secar a mistura empregando-se sulfato de sódio, filtrar, e concentrar. Purificar por meio de cromatografia em sílica-gel empregando-se 0-4,5% de gradiente de 2N de amônia em meta-

nol/diclorometano para fornecer 0,400 g (39%) do produto desejado. MS/ES m/z 528,0 [M+1]⁺.

Preparar os compostos na tabela abaixo seguindo essencialmente o procedimento no Exemplo 7 empregando-se a cetona apropriada.

Ex	Produto (Nome Químico)	ES/MS/m/z ou RMN
7	5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(3,4-difluor-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	496,0 [M+1] ⁺
8	2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ: 8,02 (d, 2H, J = 8,3), 7,48 (d, 2H, J = 8,8), 7,40 (d, 1H, J = 7,4), 6,97 (d, 1H, J = 2,2), 6,90 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8), 6,74 (d, 1H, J = 8,8), 4,81 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 0,98 (d, 6H, J = 6,1).

5 Exemplo 9

Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(tetra-hidro-piran-4-il)-azetidin-3-ilóxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

- Suspender 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (50 mg, 0,11 mmols) em MeOH (5,68 mL). Adicionar tetra-hidro-4H-piran-4-ona (15,7 µL, 0,17 mmol) e ácido acético (9,8 µL, 0,17 mmol) e agitar em temperatura ambiente durante 10 minutos. Adicionar cianoboroidreto de sódio (7,1 mg, 0,11 mmol) e agitar em temperatura ambiente durante 6 horas. Adicionar diclorometano à mistura reacional para dissolver o material sólido. Despejar em 2 g de uma coluna de permuta de íon SCX2 úmida com MeOH e eluir sob gravidade. Eluir o cartucho de SCX com MeOH (aproximadamente 3 volumes) sob pressão reduzida e descartar. Eluir o cartucho de SCX com NH₃ a 7N em MeOH:diclorometano (1:1) (aproximadamente 5 volumes) sob pressão reduzida e em seguida concentrar em vácuo. Dissolver o sólido resultante em diclorometano (5 mL) e adicionar 4 N de HCl em solução de dioxano (25 µL). Evaporar o solvente e suspender o

sólido em água. Secar por congelamento para fornecer (51 mg, 83%) do composto do título como um sólido branco. ES/MS m/z (^{35}Cl) 524 [M+1]⁺.

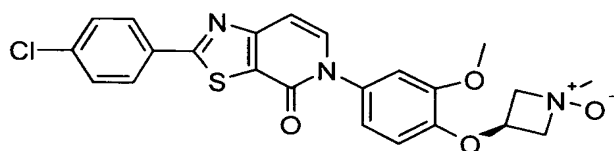
Preparar os compostos na tabela abaixo, Exemplos de 10 a 17, seguindo essencialmente o procedimento no Exemplo 9 empregando-se a

5 cetona ou aldeído apropriado.

Ex	Produto (Nome Químico)	ES/MS/m/z
10	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclo-hexil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 522 [M+1] ⁺
11	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopentil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 508 [M+1] ⁺
12	Sal de cloridrato 5-[4-(1-benzil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 530 [M+1] ⁺
13	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-tiazol-2-ylmetil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 537 [M+1] ⁺
14	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(tetra-hidro-tiopiran-4-il)-azetidin-3-ilóxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 540 [M+1] ⁺
15	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropilmetil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 494 [M+1] ⁺
16	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-{4-[1-(4,4-difluor-ciclo-hexil)-azetidin-3-ilóxi]-3-metóxi-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 558 [M+1] ⁺
17	Sal de cloridrato 2-(4-Clorofenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(2-hidroxicicloexil)azetidin-3-ilóxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.	(^{35}Cl) 538 [M+1] ⁺

Exemplo 18a & 18b

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-1-óxi-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona, Isômero 1 & Isômero 2



Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (402 mg, 0,886 mmol) em CH₂Cl₂ (9 mL) e resfriar a 0°C. Tratar a solução com ácido *m*-cloroperoxibenzóico (190 mg, 1,10 mmols). Agitar a solução a 0°C durante 30 minutos e em seguida coletar o precipitado por filtragem e lavar com CH₂Cl₂ adicional (aproximadamente 10 mL) e secar em vácuo. Purificar a mistura de N-óxidos (cis & trans) por cromatografia instantânea, eluindo com 2MeOH a 5%(2N NH₃)/ CH₂Cl₂ para fornecer estereoisômero puro 1 (220 mg). Concentrar o filtrado acima e purificar por cromatografia instantânea, eluindo com 2MeOH a 5%(2N de NH₃)/ CH₂Cl₂ para fornecer estereoisômero puro 1 (110 mg) e estereoisômero puro 2 (47 mg). Combinar e triturar os materiais do isômero 1 com éter, em seguida secar sob vácuo para fornecer 320 mg. Triturar o isômero 2 com éter, em seguida secar sob vácuo para fornecer 16 mg.

Isômero 1; ES/MS m/z (³⁵Cl) 470 [M+1]⁺; Exemplo 18a.

Isômero 2; ES/MS m/z (³⁵Cl) 470 [M+1]⁺; Exemplo 18b.

Exemplo 19

2-(4-cloro-fenil)-5-{4-[1-(2,2-difluór-etil)-azetidin-3-ilóxi]-3-metóxi-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona, Sal de cloridrato

Dissolver N-metil-N-metoxidifluoroacetamida (1,0 mL, 6,97 mmols) em THF seco (6,17 mL). Esfriar a solução a 0°C e adicionar hidreto de di-isobutilalumínio (1,39 mL, 1,39 mmol). Agitar durante uma hora ou até completar por TLC (1:1 EtOAc/hexano, corante de KMnO₄ empregado para detectar formação de aldeído não-uv). Adicionar 5% de solução de H-Cl/EtOH à mistura reacional e extrair com 1:1 CH₂Cl₂/Et₂O. Combinar as camadas orgânicas e lavar com salmoura. Secar e filtrar com Na₂SO₄. Concentrar a quantidades mínimas de solvente orgânico. (Nota: não secar o aldeído devido ao baixo peso molecular e possível volatilidade elevada).

Adicionar à solução de aldeído a uma suspensão de 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (350 mg, 0,800 mmol) em MeOH (2,65 mL). Adicionar ácido acético (0,227 mL, 3,98 mmols) e agitar vigorosamente. Adicionar cianoboroidreto de sódio (131,5 mg, 2,0 mmols). Agitar durante a noite em temperatura ambiente. Adicionar à solução de NaHCO₃ saturado (10 mL), agitar durante 30 minutos, e em seguida extrair com CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 0-10% de MeOH (2M de NH₃)/CH₂Cl₂ como eluente, para fornecer um sólido branco. Redissolver em CHCl₃ e adicionar HCl/Et₂O (0,320 mL). Filtrar o sal de HCl para fornecer 177 mg (41%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 504,0 [M+1]⁺.

Exemplo 20

Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propil)-azetidin-3-ilóxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Adicionar 3,3,3-trifluoropropanal (120 mg, 1,06 mmol) a uma suspensão de 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (390 mg, 0,89 mmol) em MeOH (2,96 mL). Adicionar ácido acético (0,254 mL, 4,43 mmols) e agitar vigorosamente. Adicionar cianoboroidreto de sódio (146,6 mg, 2,22 mmols). Agitar durante a noite em temperatura ambiente. Adicionar NaHCO₃ saturado (10 mL) e agitar durante 30 minutos. Extrair a mistura com CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Combinar a camada orgânica e lavar com água (5 mL). Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 0-40% de THF (1% de NH₃/MeOH) em heptano como eluente, para fornecer um sólido branco. Redissolver em CHCl₃ e adicionar HCl/Et₂O (0,32 mL). Filtrar o sal de HCl para fornecer 37 mg (7%) do composto do título. ES/MS m/z 536,0 (³⁵Cl) [M+1]⁺.

Preparar o composto na tabela abaixo seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito no Exemplo 20.

Ex	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
21	Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-flúor-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 442 [M+1] ⁺

Preparação 38

Metil éster de ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico

Dissolver 2-bromotiazol-4-carbaldeído (3,00 g, 15,62 mmols) em tetra-hidrofurano (52 mL) e adicionar acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (5,33 g, 15,62 mmols). Agitar a mistura durante a noite em temperatura ambiente. Diluir a mistura com água e extrair duas vezes empregando-se dietil éter. Secar os orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrar, e concentrar. Purificar por meio de cromatografia em sílica-gel empregando-se 0-30% de gradiente de EtOAc/hexanos para fornecer 3,13 g (81%) do composto do título como um sólido branco.

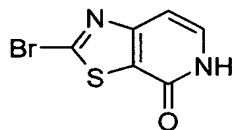
Preparação 39

Ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico

Dissolver metil éster de ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (5,9 g, 23,78 mmols) em tetra-hidrofurano (48 mL) e adicionar uma solução de hidróxido de lítio (636 mg, 26,16 mmols) em água (10 mL). Agitar a mistura durante a noite. Extrair a mistura com acetato de etila e lavar duas vezes com água. Acidificar a camada aquosa com HCl a 1N em água até a mistura ter pH 3-4. Filtrar o sólido branco resultante, em seguida lavar o sólido com acetato de etila, seguido por dietil éter e em seguida água. Secar o sólido branco para fornecer 5,05 g (91%) do material desejado.

Preparação 40

2-bromo-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



Suspender o ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (2,00 g, 8,54 mmols) em diclorometano (17 mL) e adicionar cloreto oxalila (1,48 mL, 17,09 mmols) e 2 gotas de dimetilformamida. Agitar a mistura em temperatura am-

biente durante 2 horas e evaporar. Dissolver a azida de sódio (1,67 g, 25,63 mmols) em água (12 mL) e acetona (12 mL) e resfriar a 0°C. Dissolver o cloreto de ácido em 1,4-dioxano (12 mL) e adicionar à azida de sódio. Agitar a mistura durante uma hora a 0°C. Diluir a mistura com água e extrair três vezes com acetato de etila. Secar as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio, filtrar e evaporar para fornecer um sólido amarelo.

Aquecer Dowtherm® A (20 mL) a 230°C e adicionar o sólido amarelo acima em dioxano (12 mL). Quando a adição estiver completa, agitar a mistura a 230°C durante uma hora. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Diluir a mistura com dietil éter, filtrar o sólido marrom resultante, e lavar com dietil éter três vezes. Dissolver a carga do sólido com tetra-hidrofurano e filtrar for a dos materiais marrons remanescentes. Concentrar e purificar por meio de cromatografia em sílica-gel empregando-se 0-10% de gradiente de metanol/diclorometano para fornecer 0,425 g (22% de rendimento) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (bs, 1H), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz).

Preparação 41

2-(4-Ciclopropóxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Dissolver 2-bromo-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,218 g, 0,934 mmol) em dimetoxietano (5 mL) seguido pela adição de EtOH (1 mL) e água (1 mL). Adicionar ácido 4-ciclopropoxifenilborônico (preparar como descrito em Olofsson, K. e outro, WO 2005123673) (0,185 g, 1,04 mmol) seguido por Na₂CO₃ a 2M (1 mL, 2 mmols). Deixar gás de argônio seco para borbulhar através da mistura reacional durante 15-20 minutos. Adicionar Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0,27 μmol) e em seguida aquecer a 85 °C sob uma atmosfera de argônio. Após 18 horas, evaporar a mistura para uma suspensão. Diluir a mistura com água e agitar durante uma hora. Filtrar e lavar os sólidos com dietil éter, em seguida água, e em seguida dietil éter novamente. Secar os sólidos em temperatura ambiente durante a noite para fornecer o material desejado como um sólido marrom (0,214 g, 80%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (bs, 1H), 8,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,18 (d, 2H, *J* =

8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,93 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Preparar tiazol piridona na tabela abaixo seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito na Preparação 41.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
42	4-(4-oxo-4,5-di-hidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-benzonitrila	254,0 $[M+1]^+$

Preparação 43

- 5 2,4-dimetóxi-benzilamida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Dissolver 2,4-dimetoxibenzilamina (22,4 g, 134,0 mmols) em CH_2Cl_2 (300 mL) e resfriar a 0°C . À solução acima, vagarosamente adicionar uma solução de trimetilalumínio (110 mL, 220 mmols; tolueno a 2 M) durante 10 35 minutos ao mesmo tempo que mantendo à temperatura abaixo de 10°C . Agitar a solução resultante em temperatura ambiente durante 45 minutos e em seguida re-esfriar a 0°C . Adicionar 2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona (52,2 g, 120,6 mmols), em seguida deixar a suspensão resultante aquecer à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Resfriar 15 a reação e cuidadosamente saciar com solução de sal de Rochelle saturada (300 mL) durante 30 minutos. Adicionar CH_2Cl_2 (750 mL), água (400 mL) e terra de diatomácia (100 g) e agitar a mistura em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida filtrar. Coletar os sólidos e triturar com CH_2Cl_2 (1 L) a 35°C durante 3 horas, em seguida filtrar. Concentrar o filtrado para 20 obter o composto do título (32,2 g). Repetir a etapa de trituração com a segunda massa sólida e obter 20 g adicionais de composto do título (90% de rendimento total). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (br s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 8,5$), 7,57 (d, 2H, $J = 8,5$), 7,15 (d, 1H, $J = 7,9$), 6,57 (d, 1H, $J = 2,6$), 6,48 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,5$), 5,34 (t, 1H, $J = 4,3$), 4,34 (d, 2H, $J = 6,6$), 3,81 (s, 25 3H), 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11 (t, 3H, $J = 6,6$).

Preparação 44

2-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Misturar 2,4-dimetóxi-benzilamida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-

hidróxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (19,7 g, 45,5 mmols) com EtOAc (400 mL) e tratar a suspensão resultante com 1-hidróxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]iodoxol-3-ona (36,0 g, 57,8 mmols). Agitar a mistura a 60°C durante 1,5 hora. Adicionar mais 1-hidróxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]iodoxol-3-ona (18,0 g, 28,9 mmols) e agitar a mistura a 70°C durante a noite. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e em seguida diluir com CH₂Cl₂ (600 mL). Filtrar a mistura e lavar os sólidos com CH₂Cl₂ adicional (3 × 500 mL). Lavar o filtrado com NaHCO₃ (4 × 300 mL) e água (300 mL). Secar a porção orgânica, filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 0,5% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluente, para fornecer 13,1 g (70%) do composto do título como um sólido amarelo-alaranjado claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,1), 7,50 (d, 1H, J = 7,4), 7,45 (d, 2H, J = 8,8), 7,38 (d, 1H, J = 8,8), 6,84 (d, 1H, J = 6,4), 6,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

15 Preparação 45

2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Misturar 2-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (24,6 g, 59,6 mmols) em ácido trifluoroacético (143 mL) e aquecer a 70°C durante 2 horas. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e adicionar água (325 mL) e NaHCO₃ saturado (710 mL) com agitação. Adicionar acetona (180 mL) e agitar a suspensão resultante durante uma hora em temperatura ambiente. Filtrar e lavar os sólidos com água (110 mL) e em seguida acetona (110 mL). Secar os sólidos em um forno a vácuo a 60°C durante a noite. Triturar os sólidos três vezes com CH₃CN (700 mL) a 60°C e filtrar. Secar os sólidos em um forno a vácuo a 60°C durante a noite para obter 18,3 g (117%) do composto do título que ainda contém impurezas do sal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,12 (d, 2H, J = 8,2), 7,65 (d, 2H, J = 8,7), 7,49 (t, 1H, J = 6,0), 6,91 (1H, J = 6,6).

Preparação 46

30 Terc-butil éster de ácido 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Adicionar hidreto de sódio (2,77 g, 60% peso/peso, 69,2 mmols) a uma solução de terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico

(10,9 g, 62,9 mmols) em sulfóxido de dimetila (100 mL). Agitar a mistura durante 30 minutos e em seguida adicionar 3-bromo-6-fluoroanisol (15,5 g, 75,5 mmols). Aquecer a mistura a 65 °C durante a noite. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e em seguida diluir a solução com cloreto de amônio saturado e salmoura e extrair com acetato de etila. Lavar os orgânicos cinco vezes com salmoura, em seguida secar sobre sulfato de sódio e filtrar. Concentrar e purificar por meio de cromatografia em sílica-gel empregando-se 0-45% de um gradiente de acetato de etila/hexano para fornecer 10,4 g (46%) do composto do título como um óleo claro.

10 Preparação 47

3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-azetidina

Dissolver terc-butil éster de ácido 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico (2,9 g, 8,10 mmols) em diclorometano (45 mL) e vagarosamente adicionar ácido trifluoroacético (15 mL). Agitar a mistura durante uma hora e em seguida evaporar. Aplicar o resíduo a duas colunas SCX de 10 g com metanol. Lavar as colunas com metanol, em seguida eluir o material empregando-se 2N e amônia/metanol. Concentrar para fornecer 2,09 g (88%) do composto do título como um óleo claro.

Preparação 48

20 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-1-ciclobutil-azetidina

Dissolver 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-azetidina (1,84 g, 7,13 mmols) em dicloroetano (80 mL). Adicionar ciclobutanona (1,86 mL, 25 mmols), triacetoxiboroidreto de sódio (3,02 g, 14,3 mmols) e ácido acético (0,82 mL, 14,3 mmols). Agitar a mistura durante a noite, em seguida adicionar bicarbonato de sódio saturado e extrair três vezes empregando-se diclorometano. Secar as porções orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrar, e concentrar. Purificar por cromatografia em sílica-gel empregando-se 0-3% de um gradiente de metanol/diclorometano para fornecer 1,26 g (56%) do composto do título.

30 Preparação 49

Terc-butil éster de ácido 3-(4-bromo-fenóxi)-azetidina-1-carboxílico

Combinar 1-bromo-4-fluorobenzeno (10,1 g, 57,7 mmols) e 3-

hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butila (5,0 g, 28,9 mmols) em THF (144 mL) e agitar em temperatura ambiente. Adicionar vagarosamente terc-butóxido de potássio (75,7 mL, 57,7 mmols, 1M em THF). Aquecer a mistura a 70°C durante 4 horas. Monitorar a conclusão da reação por meio de cromatografia a gás. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e saciar com água. Diluir a mistura com éter. Lavar a porção orgânica com NH₄Cl saturado. Novamente extrair o aquoso com éter. Secar os orgânicos combinados com Na₂SO₄, filtrar, e concentrar. Purificar o material por cromatografia instantânea empregando-se 5-10% de EtOAc/hexanos para fornecer 1,84 g (19% de rendimento) do composto do título como um sólido branco.

Exemplo 22

5-[4-(1-ciclobutil-azetidín-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-ciclopropoxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Suspender 3-(4-bromo-2-metóxi-fenóxi)-1-ciclobutil-azetidina (0,233 g, 0,746 mmol), 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,212 g, 0,746 mmol), carbonato de cézio (0,486 g, 1,49 mmol), e 1,4-dioxano (5 mL) em um frasco. Pulverizar com nitrogênio subsuperfície durante 15 minutos. Carregar esta mistura com iodeto de cobre (I) (0,057 g, 0,298 mmol) seguido por sym-dimetiletileno diamina (64 µL, 0,596 mmol). Aquecer a mistura a 110°C sob nitrogênio durante a noite.

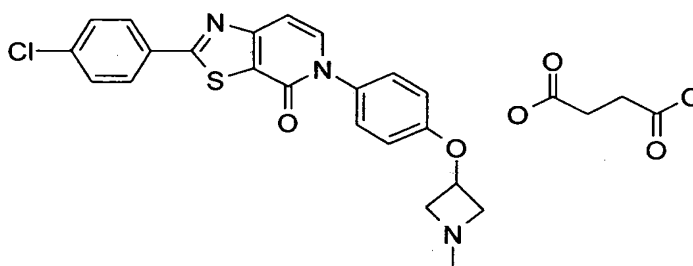
Trazer a reação à temperatura ambiente e diluir com água seguido por hidróxido de amônio. Extrair a mistura empregando-se diclorometano (3×). Secar os orgânicos combinados empregando-se sulfato de sódio, filtrar, e concentrar. Purificar o material por cromatografia instantânea empregando-se 4, MeOH a 5%(NH₃ a 2N)/CH₂Cl₂ para fornecer 83 mg (22%) do composto do título como um sólido branco. MS/ES m/z 516,0 [M+1]⁺.

Preparar tiazol piridona na tabela abaixo seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito no Exemplo 22.

Ex ou Pre	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
23	4-{5-[4-(1-ciclobutil-azetidín-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-4-oxo-4,5-di-hidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}-benzonitrila	485,0 [M+1] ⁺
Prep 50	Terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico	454,0 [M- <i>tert</i> Bu+1] ⁺

Exemplo 24

Sal de succinato 2-(4-clorofenil)-5-(4-(1-metilazetidín-3-ilóxi)fenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona.



- 5 Adicionar 37% de HCl aquoso (0,25 mL, 2,94 mmols) a uma solução de 3-(4-(2-(4-clorofenil)-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)fenóxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (0,5 g, 0,98 mmol) em metanol (20 mL). Aquecer a mistura a 50°C durante 2 horas. Resfriar a mistura a 10°C e em seguida adicionar 37 % de formaldeído (0,37 mL, 4,98 mmols) seguido por
- 10 triacetoxiboroidreto de sódio (1,3 g, 5,88 mmols). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir a mistura com diclorometano. Lavar com solução de Na₂CO₃ saturada e água. Secar a porção orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 5-10% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluente.
- 15 Dissolver o produto sólido em diclorometano. Adicionar ácido butanodióico (1 eq). Agitar a solução durante 15 minutos e em seguida concentrar à secura. Filtrar o sólido com éter para fornecer 0,14 g (26%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 424 [M+1]⁺.

Preparação 51

5-(4-(azetidin-3-ilóxi)fenil)-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

Adicionar 37% de HCl aquoso (0,25 mL, 2,94 mmols) a uma solução de 3-(4-(2-(4-clorofenil)-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)fenóxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (0,5 g, 0,98 mmol) em metanol (20 mL) e clorofórmio (20 mL). Aquecer a mistura a 50°C durante 2 horas. Resfriar a mistura à temperatura ambiente e diluir com diclorometano. Lavar a mistura com solução de Na₂CO₃ saturada e água. Secar a porção orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar e concentrar para fornecer 0,44 g (97%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 410 [M+1]⁺.

10 Exemplo 25

Sal de cloridrato de 2-(4-clorofenil)-5-(4-(1-ciclobutilazetidin-3-ilóxi)fenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona.

Adicionar ciclobutanona (0,4 mL, 5,4 mmols) a uma solução de 5-(4-(azetidin-3-ilóxi)fenil)-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (0,44g, 1,08 mmol) em metanol (54 mL) e ácido acético (0,31 mL, 5,4 mmols). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante uma hora, adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (1,4 g, 6,48 mmols) e continuar a agitação em temperatura ambiente durante a noite. Diluir a mistura com diclorometano, em seguida lavar com solução de NaHCO₃ saturada e água. Secar a porção orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluente. Dissolver o sólido com diclorometano e adicionar 1 M de HCl/éter (1 eq). Agitar a solução durante 15 minutos. Concentrar o sólido e filtrar com éter para fornecer 0,31 g (58%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 464 [M+1]⁺.

25 Exemplo 26

5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Dissolver terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (2,71 g, 5,00 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL). Adicionar ácido trifluoroacético (5,88 mL, 77,79 mmols). Agitar em temperatura ambiente durante

- uma hora e em seguida adicionar NaOH a 5 N para pH = 8-10. Coletar um precipitado branco/amarelo por meio de filtração a vácuo, e lavar o sólido com EtOAc seguido por Et₂O. Secar o sólido durante a noite em vácuo a cerca de 50 °C para fornecer 2,21 g (>99%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 442,0 [M+1]⁺.

Exemplo 26a

Sal de cloridrato 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- Dissolver terc-butil éster de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metóxi-fenóxi}-azetidina-1-carboxílico (3,33 g, 6,16 mmols) em CH₂Cl₂ (21 mL) e adicionar ácido trifluoroacético (7,25 mL). Agitar durante uma hora em temperatura ambiente e em seguida adicionar NaOH a 1 N para ajustar pH = 8-10. Extrair com EtOAc (3 × 50 mL) e lavar com água (2 × 50 mL). Coletar um sólido não totalmente branco por meio de filtração a vácuo (2,15 g, 79%). Redissolver uma porção do material bruto (300 mg, 0,68 mmol) em CHCl₃ e adicionar a solução de HCl/dioxano (cerca de 200 µL). Remover o solvente orgânico por meio de pressão reduzida à secura para fornecer 316 mg do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 442,0 [M+1]⁺.

- Preparar os compostos de lactama de base livre na tabela abaixo, Preparação 52 a 55, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito no Exemplo 26.

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
52	2-(azetidin-3-ilóxi)-5-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-benzonitrila	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,0 (d, 2H, J = 9,0), 7,72 (d, 1H, J = 2,6), 7,61 (dd, 1H, J = 6,4 9,0), 7,50 (d, 2H, J = 8,6), 6,90 (dd, 1H, J = 8,9), 5,19 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J = 7,0), 3,98 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,28 (m, 2H).
53	5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-cloro-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-	(³⁵ Cl) 446 [M+1] ⁺

Prep	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
	tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	
54	5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-flúor-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 430 [M+1] ⁺
55	5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 412 [M+1] ⁺
56	5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-flúor-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	426 [M+1] ⁺

Exemplo 27

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- Misturar 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (3,1 g, 7,01 mmols) com MeOH anidroso (100 mL) e tratar com ácido acético (4,0 mL, 69,8 mmols) e formaldeído (1,6 mL, 21,30 mmols, como uma solução em água). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida tratar com cianoboroidreto de sódio (1,3 g, 19,6 mmols). Agitar a mistura em temperatura ambiente durante a noite e concentrar em vácuo. Dividir o resíduo resultante entre CH₂Cl₂ (100 mL) e NaHCO₃ saturado (100 mL). Remover a solução orgânica e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂ adicional (2 × 100 mL). Combinar as soluções orgânicas e lavar com água (50 mL), em seguida secar, filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar o material bruto por cromatografia instantânea, empregando-se 8% de MeOH (2M de NH₃)/ CH₂Cl₂ como eluente, para fornecer 1,6 g (50%) do composto do título como um sólido amarelo. ES/MS m/z (³⁵Cl) 456 [M+1]⁺.

Exemplo 27a

- Sal de cloridrato 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Dissolver 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (2,1 g, 4,6 mmols) em CH₂Cl₂

(25 mL) e tratar com HCl a 4,0 M (1,3 mL, 5,2 mmols, solução em dietil éter). Agitar a solução durante 10 minutos. Adicionar dietil éter adicional (25 mL) e isolar o precipitado por filtração. Lavar o sólido com dietil éter e secar sob vácuo para fornecer 2,08 g (92%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl)

5 456 [M+1]⁺.

Exemplo 28

Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-
10 6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,0 g, 2,26 mmols) e acetona (250 μL , 3,39 mmols) em 1,2-dicloroetano seco. Adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (1,0 g, 4,53 mmols) e agitar durante a noite em temperatura ambiente. Adicionar à solução de NaOH a 1 N à mistura reacional e extrair com CH_2Cl_2 (2 $\times$ 25 mL). Combinar as porções orgânicas e lavar com água (2 $\times$ 25 mL).
15 Secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , em seguida filtrar, e concentrar em vácuo. Triturar o sólido amarelo bruto com Et_2O e filtrar. Lavar o sólido com Et_2O várias vezes e redissolver em CHCl_3 . Adicionar à solução de HCl/ Et_2O a 1 N (1,5 mL) e remover o solvente em vácuo para fornecer 630 mg (53%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 484,2 [M+1]⁺.

20 Preparar os compostos na tabela abaixo, Exemplos 29 a 35, seguindo-se essencialmente o procedimento como descrito no Exemplo 28 empregando-se a base livre apropriada e o adeído apropriado, respectivamente.

Ex	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
29	Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(^{35}Cl) 496.0 [M+1] ⁺
30	Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(2-metóxi-etil)-azetidin-3-ilóxi]-fenil}-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(^{35}Cl) 500.2 [M+1] ⁺
31	Sal de cloridrato de 5-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-benzonitrila	(^{35}Cl) 451 [M+1] ⁺
32	Sal de cloridrato de 5-[3-cloro-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-	(^{35}Cl) 460 [M+1] ⁺

Ex	Produto (Nome Químico)	ES/MS m/z
	hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	
33	Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-flúor-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(^{35}Cl) 444 $[\text{M}+1]^+$
34	Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(^{35}Cl) 426.2 $[\text{M}+1]^+$
35	Sal de cloridrato de 2-(4-Flúor-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	440.2 $(\text{M}+1)^+$

Exemplo 36

Sal de cloridrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-[1-(2-hidróxi-etil)-azetidin-3-ilóxi]-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (500 mg, 1,13 mmol) e 2,5-diidroxil-4-dioxano (68 mg, 1,13 mmol) em 1,2-dicloroetano seco (6,66 mL). Adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (500 mg, 2,26 mmols) e agitar durante a noite em temperatura ambiente. Adicionar à solução de NaOH a 1 N à mistura reacional e extrair com CH_2Cl_2 (2 × 25 mL). Combinar as porções orgânicas e lavar com água (2 × 25 mL). Secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar sobre HPLC, 4,6 × 75 mm XBridge® C18, Eluente: gradiente de fase reversa 5-95% de MeOH/água 0,1% de TFA em 10 minutos, 2 mL/minuto. Redissolver o material obtido em CHCl_3 e adicionar solução de HCl/ Et_2O a 1 N (160 μL), seguido por concentração em vácuo para fornecer 65 mg (13%) do composto do título. ES/MS m/z (^{35}Cl) 486,0 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 37

Sal de cloridrato a 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

- Misturar as peneiras moleculares (60 mg, tipo 3A), 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,00 g, 2,26 mmols), [(1-etoxiciclopropil)óxi]trimetilsilano (685,2 μL , 3,39

mmols), e ácido acético (648 μ L, 11,31 mmols) em metanol seco (11,4 mL). Refluxar a mistura durante 3 horas. Resfriar a mistura à temperatura ambiente, adicionar cianoboroidreto de sódio (300 mg, 4,53 mmols) e vagarosamente aquecer a 40°C durante 1 hora. Resfriar a mistura e adicionar 1 N de solução de NaOH. Extrair a camada aquosa com CHCl_3 (3 $\times$ 25 mL). Purificar sobre HPLC, 4,6 $\times$ 150 mm Kromasil[®] sílica, Eluente: 40% de THF/heptano 0,1% de N,N'-dimetiletilamina, 1 mL/minuto. Redissolver o material em CHCl_3 e adicionar à solução de HCl/ Et_2O a 1 N (750 μ L). Concentrar o solvente em vácuo para fornecer 375 mg (34%) do composto do título. ES/MS m/z (³⁵Cl) 482,2 [M+1]⁺.

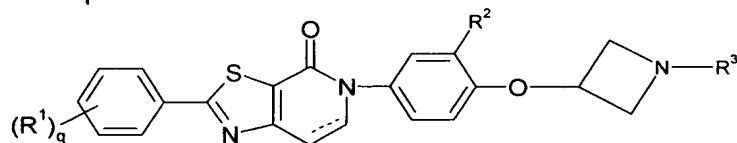
Exemplo 38

2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metóxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-azetidin-3-ilóxi]-fenil}-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

Dissolver 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (100 mg, 0,226 mmol), e cloreto de 3,3,3-trifluoropropionila (137 mg, 0,905 mmol) em piridina seca (754,3 μ L). Adicionar 4-N,N-dimetilpiridina (2,9 mg, 0,0226 mmol) e agitar a solução durante a noite. Adicionar à solução de NaHSO_4 e extrair com EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Combinar as porções orgânicas e lavar com água (10 mL). Secar a solução orgânica com Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar o material bruto sobre cromatografia em sílica-gel, empregando-se um gradiente isocrático de 80% de EtOAc em hexanos, para fornecer 88 mg (70%) do composto do título como um sólido amarelo. ES/MS m/z (³⁵Cl) 552,8 [M+1]⁺.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



em que

"-----" está ausente ou é opcionalmente uma ligação;

- 5 q é 1 ou 2;
 R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio, -C₁-C₂ alquila, halo, hidróxi,
 -C₁-C₂ haloalquila, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -O-C₃-C₄ cicloalquila, e -OC₁-C₂ haloalquila;
 10 R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₃ alquila, hidróxi, -C₁-C₃ alcóxi, ciano, -C₁-C₂ haloalquila, -OC₁-C₂ haloalquila, e halo;
 R³ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₄ alquila, -C₂-C₄ haloalquila, -C₂-C₄ alquilOH, -C₃-C₆ cicloalquila, -CH₂C₃-C₆ cicloalquila, -C₂-C₄ alquil-O-C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ haloalquila, -CH₂-
 15 tiazol, fenila, benzila, tetra-hidrotiopiranila, e tetra-hidropiranila, em que o grupo cicloalquila, tetra-hidrotiopiranila, tetra-hidropiranila e tiazolila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, C₁-C₂ alquila, e -C₁-C₂ haloalquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diastereômero ou
 20 mistura dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

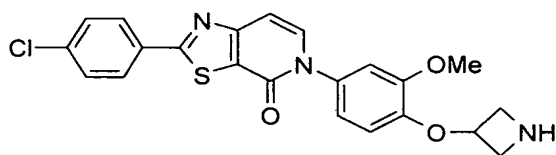
- R¹ é cloro, metóxi, ciclopropóxi, flúor, ou trifluorometila;
 q é 1 ou 2;
 R² é H, -CN ou -OCH₃; e
 25 R³ é hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, isopropila, ciclopropila,
 -CH₂ciclopropila, ou ciclobutila em que o grupo ciclopropila ou ciclobutila é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em flúor e metila, ou um sal farmacêutica-

mente aceitável, enantiômero, diastereômero ou mistura dos mesmos.

3. Composto selecionado do grupo consistindo em:

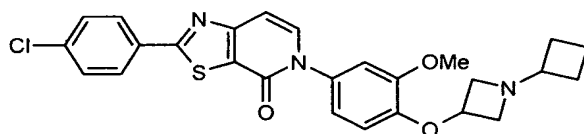
- 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 5 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 10 5-[4-(1-acetil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 15 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;
- 20 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-[1-(2-metóxi-etil)-azetidin-3-ilóxi]-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-[1-(2-hidróxi-etil)-azetidin-3-ilóxi]-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;
- 25 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona; e
- 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-azetidin-3-ilóxi]-fenil]-6,7-di-hidro-5h-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

4. Composto 5-[4-(azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona
- 30



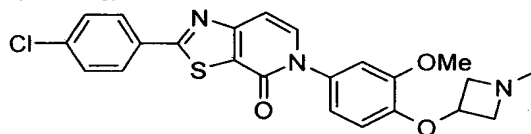
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,



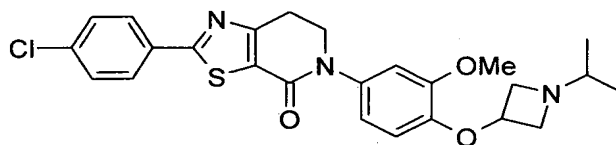
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metóxi-4-(1-metil-azetidin-3-ilóxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-ilóxi)-3-metóxi-fenil]-6,7-di-hidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diastereômero ou mistura dos mesmos, na fabricação de um medicamento.

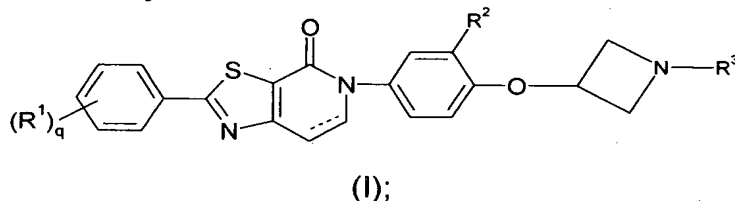
10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar doenças relacionadas à obesidade incluindo distúrbios de alimentação, diabetes,

complicações diabéticas, retinopatia diabética, depressão e ansiedade.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE 5-[4-(AZETIDIN-3-ILÓXI)-FENIL]-2-FENIL-5H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-4-ONA E SEU EMPREGO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE MCH".

5 A presente invenção refere-se a um composto de antagonista de hormônio de concentração de melanina da fórmula I:



em que

"-----" é ausente ou é opcionalmente uma ligação;

10 q é 1 ou 2;

R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio, -C₁-C₂- alquila, halo, hidróxi, -C₁-C₂- haloalquila, -C₁-C₃- alcóxi, ciano, -O-C₃-C₄- cicloalquila, e -OC₁-C₂- haloalquila;

R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₃- alquila, hidróxi, -C₁-C₃- alcóxi, ciano, -C₁-C₂- haloalquila, -OC₁-C₂- haloalquila, e halo; R³

15 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁-C₄- alquila, -C₂-C₄- haloalquila, -C₂-C₄- alquilOH, -C₃-C₆- cicloalquila, -CH₂C₃-C₆ cicloalquila, -C₂-C₄- alquil-O-C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ haloalquila, -CH₂-tiazol, fenila, benzila, tetra-hidrotiopiranila, e tetra-hidropiranila, onde o grupo

20 cicloalquila, tetra-hidrotiopiranila, tetra-hidropiranila e tiazolila são opcionalmente substituídos com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, hidróxi, -C₁-C₂ alquila, e -C₁-C₂ haloalquila;

25 ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, diaestereômero ou mistura destes, úteis no tratamento, prevenção ou melhora dos sintomas associados com obesidade e doenças relacionadas.