

(11) Número de Publicação: **PT 2474544 T**

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 417/14 (2017.01) **A61K 31/426** (2017.01)
A61K 31/4439 (2017.01) **A61K 31/506**
(2017.01)
A61K 31/5377 (2017.01) **A61P 25/22**
(2017.01)
C07D 491/48 (2017.01) **C07D 491/52** (2017.01)
C07D 495/04 (2017.01)

(22) Data de pedido: **2010.09.02**

(30) Prioridade(s): **2009.09.02 JP 2009202894**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.07.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.07.12**
192/2017

(73) Titular(es):

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
1-6-1, OHTEMACHI CHIYODA-KU TOKYO 100-
8185 JP

(72) Inventor(es):

JUNYA KASE JP
TOMOYUKI KANDA JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **AGENTE TERAPÊUTICO PARA DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE**

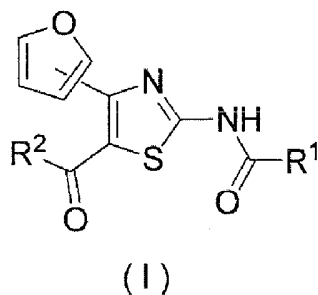
(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS UM AGENTE PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE UM DISTÚRBO DE ANSIEDADE COMPREENDENDO, COMO UM INGREDIENTE ATIVO, UM DERIVADO DE TIAZOLE REPRESENTADO PELA FÓRMULA (I), EM QUE R1 REPRESENTA ARILO OU SEMELHANTES, E R2 REPRESENTA PIRIDILO OU SEMELHANTES, OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, E SEMELHANTES.

RESUMO

"AGENTE TERAPÊUTICO PARA DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE"

São proporcionados um agente para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade compreendendo, como um ingrediente ativo, um derivado de tiazole representado pela fórmula (I), em que R^1 representa arilo ou semelhantes, e R^2 representa piridilo ou semelhantes, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e semelhantes.



DESCRIÇÃO

"AGENTE TERAPÊUTICO PARA DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um agente para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, tais como distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular, distúrbio de ansiedade generalizado ou semelhantes.

Técnica Antecedente

Distúrbio de ansiedade

Os distúrbios de ansiedade são uma classe de problemas psicológicos, as características importantes dos quais incluem excesso de ansiedade, medos, preocupação, evasão, rituais forçados e semelhantes, e estes podem provocar taxas de incidência em excesso, utilização excessiva de serviços de assistência médica, e comprometimento funcional, ou resultar em tais consequências. Estes são um dos estados psicoclínicos mais comuns nos EUA e em praticamente todos os outros países. A taxa de incidência para este distúrbio é bastante uniforme em diferentes culturas. Em geral, é mais provável que os indivíduos do sexo feminino experienciem distúrbios de ansiedade do que os indivíduos do sexo masculino. Os distúrbios de ansiedade

crônicos podem aumentar a taxa de mortalidade cardiovascular, de modo que são necessários um diagnóstico apropriado e início rápido de tratamento.

Os distúrbios de ansiedade listados no "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (4ª edição - revisto em 1994, publicado pela American Psychiatric Association, Washington D.C., EUA, p. 393-444) incluem distúrbio de pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem historial de distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo (OCD), distúrbio de stress pós-traumático (PTSD), distúrbio de stress agudo, distúrbio de ansiedade generalizado (GAD), um distúrbio de ansiedade resultante de estados clínicos gerais, distúrbio de ansiedade induzido por fármacos, fobias específicas, distúrbios de ansiedade não especificados e semelhantes.

Distúrbio de pânico com ou sem agorafobia

Os distúrbios de pânico são um tipo de distúrbios de ansiedade, uma característica essencial dos quais é ataques de pânico recorrentes (ou seja, um período discreto de medo intenso ou desconforto com, pelo menos, quatro sintomas característicos relacionados). Os ataques duram normalmente diversos minutos (ou, em raros casos, diversas horas) e são imprevisíveis. E não têm a tendência de ocorrer antes da exposição a uma situação que provoca quase sempre ansiedade, ou imediatamente após exposição, como no caso da fobia simples. Este aspeto "imprevisível" dos ataques é uma característica essencial deste tipo de distúrbios. Um ataque de pânico começa com a ocorrência súbita de ansiedade intensa ou medo e é acompanhado, tipicamente, por sintomas físicos, por exemplo, respirações curtas, vertigem, síncope,

asfixia, palpitações, tremores, suores, calafrios, náuseas, dormência, sensação de calor ou arrepios, dor no peito, e semelhantes. Os distúrbios de pânico são, por vezes, associados com agorafobia; em casos graves, a pessoa afetada recusa substancialmente sair da sua casa.

Em amostras clínicas, a agorafobia é encontrada a uma taxa mais elevada, enquanto em amostras sociais locais, cerca de um terço a metade das pessoas diagnosticadas com distúrbios de pânico sofrem também de agorafobia.

Agorafobia sem historial de distúrbio de pânico

A agorafobia é um estado caracterizado por ansiedade em relação a estar num local ou situação de que pode ser difícil (ou embaraçoso) fugir, ou onde pode ser impossível procurar ajuda, no caso de um ataque de pânico ou um sintoma tipo pânico (por exemplo, medo do início de ataques repentinos de vertigens ou ataques repentinos de diarreia). A agorafobia ocorre numa situação onde não existem distúrbios de pânico com agorafobia nem historial de distúrbios de pânico. Exceto que o objeto do medo reside no início de ataques de sintomas limitados, ao invés de sintomas tipo pânico que provocam imobilidade ou extremamente embaraçosos ou ataques de pânico completos, a característica essencial de agorafobia sem historial de distúrbios de pânico é a mesma que a característica de distúrbios de pânico com agorafobia.

Distúrbio obsessivo-compulsivo (OCD)

Os sintomas primários dos distúrbios obsessivo-compulsivos são completamente graves, uma vez que estes podem provocar aflição, demorar muito tempo, ou dificultar consideravelmente a atividade diária ou estilo de vida normal das pessoas, e estes são obsessões recorrentes (ou seja, pensamentos, imagens ou impulsos que são recorrentes, e suportam e provocam ansiedade notável) e/ou compulsões (ou seja, comportamentos repetitivos ou ações mentais executadas para modificar a ansiedade provocada pelas obsessões das pessoas afetadas). As obsessões estão relacionadas tipicamente com poluição, dúvida (incluindo perda de autoconfiança), e blasfêmia de pensamento sexual ou religioso. As compulsões típicas incluem o ato de lavar-se, o ato de confirmação, o ato de dispor objetos em ordem, o ato de contar objetos e semelhantes.

Fobia social

A fobia social é caracterizada por um medo público ou social obstinado que pode ser embaraçoso. As situações típicas que uma pessoa com fobia social teme ou evita incluem festas, encontros, tomar uma refeição na presença de outra pessoa, escrever na presença de outra pessoa, conversas, o primeiro encontro com um desconhecido, outras situações relacionadas e semelhantes. Estar exposto a uma situação social ou pública não só provoca reações de ansiedade imediatas, mas também provoca quase sempre suores, tremores, palpitações ou batimentos cardíacos fortes, confusão mental, e o desejo de fugir.

Distúrbio de stress pós-traumático (PTSD)

Os principais sintomas característicos incluem voltar a experienciar um evento devido a stress pós-traumático (ou seja, agonia psicológica), fuga a estímulos que relembrem o evento, paralisia reativa geral, excitação aumentada, e semelhantes. Os "eventos" relacionados incluem, por exemplo, mero luto, doença crónica, fricção marital e semelhantes.

Distúrbio de ansiedade generalizado (GAD)

Os GAD são caracterizados essencialmente por um estado onde ansiedade não realística ou em excesso e duas ou mais questões do ambiente de vida duram 6 meses ou mais. Existem mais dias nos quais o indivíduo que sofre percebe que é difícil controlar essa situação e está incomodado com as preocupações do que aqueles sem. Sinais, tais como tensão motora, hiperatividade autonómica, vigilância e exploração são claramente manifestados.

Fobia particular

As fobias específicas são distúrbios de ansiedade, a característica essencial dos quais são medo excecional de estímulo limitado (um estímulo circunscrito); este estímulo limitado pode ser referido como um objeto ou situação além do medo de experienciar um ataque de pânico, ficar envergonhado ou ficar embaraçado numa situação social (isto é classificado sob fobias sociais). Por exemplo, podem ser exemplificados fobia de aviões, acrofobia, zoofobia, tripanofobia, homofobia e semelhantes.

Em relação aos distúrbios de ansiedade, suspeita-se de uma ampla variedade de causas; em particular, suspeita-se de temperamentos genéticos, crescimento e desenvolvimento na primeira infância e infância, bem como as suas combinações com experiências mais tarde na vida. Os distúrbios de ansiedade são tratados utilizando aconselhamento, psicoterapia, terapia farmacológica (terapia com fármacos) e, semelhantes, isoladamente ou em combinação. Os fármacos que são tipicamente utilizados para tratar doentes com distúrbio de ansiedade incluem benzodiazepina; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI), inibidores da recaptação de serotonina/noradrenalina (SNRI), buspirona, e semelhantes.

A benzodiazepina pertence a uma classe principal de fármacos amplamente prescritos, relativamente seguros, possuindo efeitos ansiolíticos rápidos e adequados e efeitos hipnóticos sedativos. Os fármacos pertencentes à classe de SSRI e SNRI são utilizados para o tratamento de, por exemplo, distúrbios de ansiedade, tais como distúrbio de pânico, agorafobia, OCD, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobias específicas, e uma gama mais ampla de distúrbios de ansiedade [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry, 7^a edição, 1, p. 1441 (1999)]. A buspirona, um agonista parcial de 5HT_{1A} relativamente seletivo, é aprovado pela FDA como o fármaco ansiolítico mais útil para o tratamento de GAD, e é atualmente utilizado frequentemente como um auxiliar para SSRI [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry, 7^a edição, 1, p. 1441 (1999)].

Por outro lado, sabe-se que a adenosina está amplamente distribuída em todo o corpo, e apresenta uma variedade de ações físicas no sistema nervoso central, no músculo cardíaco, nos

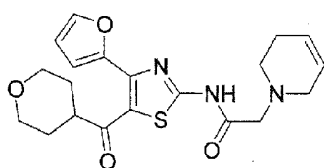
rins, no músculo liso, e semelhantes, através dos seus recetores (ver documento 1 de não patente).

Por exemplo, os antagonistas A_1 de adenosina são conhecidos por facilitar a defecação (Jpn. J. Pharmacol., Vol. 68, p. 119 (1995)). Além disso, os recetores A_{2A} de adenosina são conhecidos por estarem envolvidos particularmente no sistema nervoso central e os antagonistas dos recetores A_{2A} de adenosina são conhecidos por serem úteis como, por exemplo, fármacos terapêuticos para a doença de Parkinson (ver documento 2 de não patente), fármacos terapêuticos para distúrbio do sono (ver Nature Neuroscience, p. 858 (2005); documento 3 de patente), fármacos terapêuticos para depressão (Neurology, 61 (11 Supl 6), S82-7 (2003)) e semelhantes. Existem muitos relatórios referentes à relação entre recetores de adenosina e a doença de Parkinson (Nature Reviews Drug Discovery, 5, p. 845 (2006); Current Pharmaceutical Design, 14, p. 1475 (2008)).

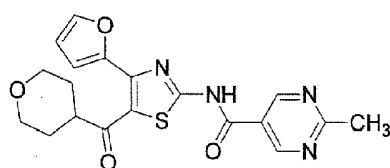
Em relação à associação entre os recetores A_{2A} de adenosina e sintomas depressivos, uma investigação utilizando murganhos deficientes em recetores A_{2A} de adenosina levou a um relatório de que a ação antagonista do recetor A_{2A} de adenosina induz alterações farmacológicas comportamentais semelhantes àsquelas com a administração de antidepressivos (Br. J. Pharmacol., 134, p. 68 (2001)). Os compostos de xantina possuindo atividade antagonista do recetor A_{2A} de adenosina são conhecidos por possuírem atividade antidepressiva (por exemplo, documento W094/01114), e são conhecidos por possuírem ainda atividade anti-Parkinsoniana (por exemplo, Ann. Neurol., 43, p. 507 (1998)), efeitos terapêuticos nos distúrbios de ansiedade (por exemplo, documento W02004/108137), supressão da atividade contra a neurodegeneração (por exemplo, documento W099/12546) e semelhantes. Foram

referidas combinações de antagonistas do recetor A_{2A} de adenosina e antidepressivos ou fármacos ansiolíticos (ver documento 1 de patente).

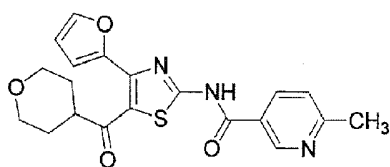
Por outro lado, por exemplo, os compostos representados pelas fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), e semelhantes, são conhecidos por possuírem afinidade com os recetores A_{2A} de adenosina e possuírem um efeito terapêutico para a doença de Parkinson (ver documento 2 de patente). Também é conhecido que estes compostos são úteis como um agente para o tratamento e/ou profilaxia da perturbação do sono (ver documento 3 de patente).



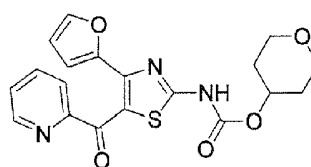
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

Lista de Documentos

documentos de patente

O documento EP 1894930 divulga derivados de tiazole ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuindo uma atividade antagonista de recetor A_{2A} de adenosina para utilização no

tratamento ou prevenção de doenças associadas com o recetor A_{2A} de adenosina.

documento 1 de patente: WO2003/022283

documento 2 de patente: WO2005/063743 (EP 1700856)

documento 3 de patente: WO2007/015528

documentos de não patente

Documento 1 de não patente: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, p. 247

Documento 2 de não patente: Progress in Neurobiology, 2007, vol. 83, p. 332

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

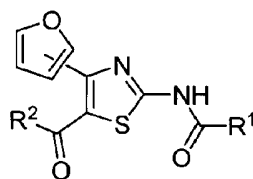
Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

Um objetivo da presente invenção é proporcionar um agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, tais como distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular, distúrbio de ansiedade generalizado ou semelhantes.

Meios para Resolver os Problemas

O presente pedido divulga os (1) - (14) seguintes.

(1) Um agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo um derivado de tiazole representado pela fórmula (I)



(I)

em que R¹ representa arilo, aralquilo, um grupo heterocíclico aromático, heterocicil-alquilo aromático, heterociclil-alquilo alifático ou tetra-hidropiranióxilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de halogénio; alquilo inferior opcionalmente substituído com alcóxilo inferior ou morfolino; alcóxilo inferior; alcanóilo inferior; e vinilo, e R² representa piridilo ou tetra-hidropiraniolo, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como um ingrediente ativo.

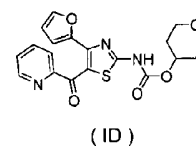
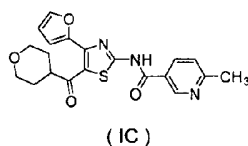
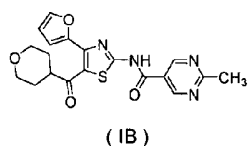
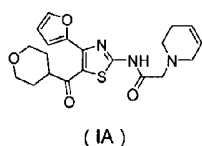
(2) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de (1), em que R¹ é fenilo, piridilo, pirimidinilo, 5,6-di-hidro-2H-piridilmetilo ou tetra-hidropiranióxilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, metilo, etilo, metóxilo e etóxilo, e R² é piridilo ou tetra-hidropiraniolo.

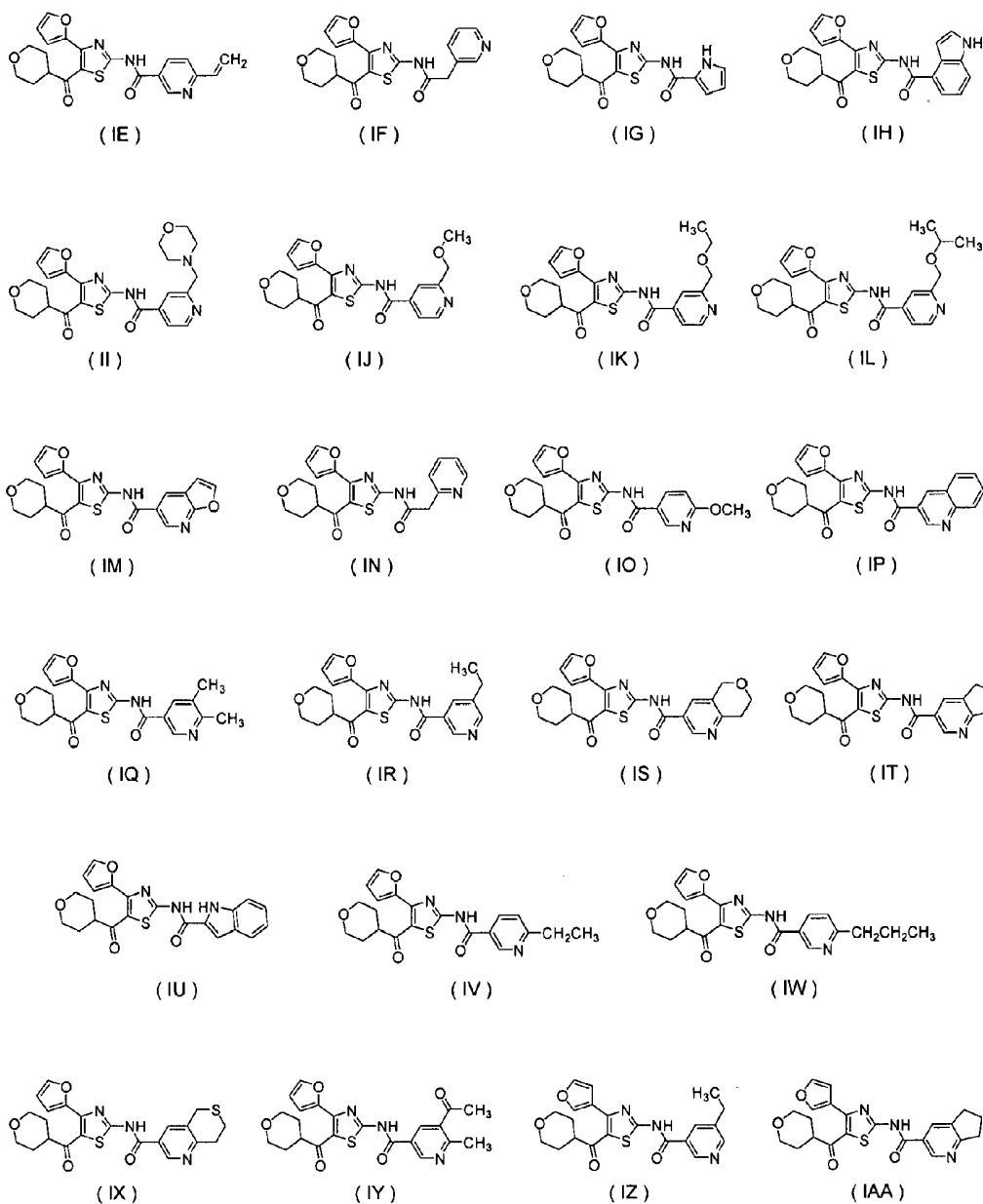
(3) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de (1), em que R^1 é piridilo ou pirimidinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio; alquilo inferior opcionalmente substituído com alcoxilo inferior ou morfolino; alcoxilo inferior; alcanoílo inferior; e vinilo.

(4) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um de (1) - (3), em que R^2 é piridilo.

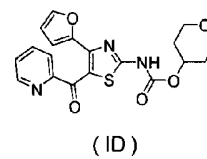
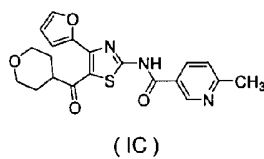
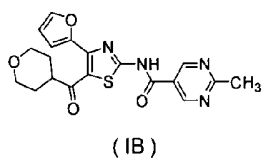
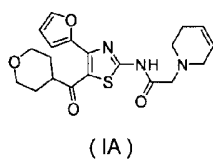
(5) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um de (1) - (3), em que R^2 é tetra-hidropiranilo.

(6) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de (1), em que o derivado de tiazole representado pela fórmula (I) é um composto representado por qualquer uma das fórmulas (IA) - (IAA) seguintes.





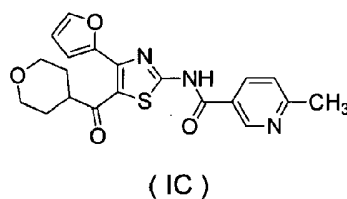
(7) O agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, compreendendo o derivado de tiazole ou o seu sal farmacologicamente aceitável de (1), em que o derivado de tiazole representado pela fórmula (I) é um composto representado por qualquer uma das fórmulas (IA) - (ID) seguintes.



(8) O agente de qualquer um de (1) - (7), em que o distúrbio de ansiedade é distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular ou distúrbio de ansiedade generalizado.

A presente invenção proporciona

1. Um derivado de tiazole representado pela fórmula (IC)



ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.

2. O derivado de tiazole ou o seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com 1, para utilização no tratamento e/ou profilaxia do distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbios de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular e distúrbio de ansiedade generalizado.

3. Utilização do derivado de tiazole descrito em 1 ou o seu sal farmaceuticamente aceitável, para a produção de um agente para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.
4. A utilização de acordo com 3, em que o distúrbio de ansiedade é distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular ou distúrbio de ansiedade generalizado.

Efeito da invenção

A presente invenção proporciona um agente para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade (por exemplo, distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular, distúrbio de ansiedade generalizado ou semelhantes), o qual compreende a derivado de tiazole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo.

Modo para Realizar a Invenção

No seguinte, o composto representado pela fórmula (I) é por vezes referido como composto (I). Os compostos possuindo outros números de fórmula são também aqui referidos do mesmo modo.

A definição de cada grupo na fórmula (I) é como se segue.

Os exemplos da unidade de alquilo inferior do alquilo inferior, do alcoxilo inferior e do alcanoóilo inferior incluem alquilo linear ou ramificado possuindo 1 a 10 átomos de carbono e os seus exemplos mais específicos incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, e semelhantes.

Os exemplos do aralquilo incluem aralquilo possuindo 7 a 16 átomos de carbono e os seus exemplos mais específicos incluem benzilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenil-hexilo, fenil-heptilo, feniloctilo, fenilnonilo, fenildecilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, naftilpentilo, naftil-hexilo, antrilmetilo, antriletilo e semelhantes.

Os exemplos do arilo incluem arilo possuindo 6 a 14 átomos de carbono e os seus exemplos mais específicos incluem fenilo, naftilo, azulenilo, antrilo e semelhantes.

Os exemplos do grupo heterocíclico aromático incluem um grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 membros ou 6 membros contendo, pelo menos, um átomo selecionado de um átomo de azoto, um átomo de oxigénio e um átomo de enxofre, um grupo heterocíclico aromático fundido bicíclico ou tricíclico no qual anéis de 3 a 8 membros estão fundidos, possuindo, pelo menos, um átomo selecionado de um átomo de azoto, um átomo de oxigénio e um átomo de enxofre, e semelhantes. Os seus exemplos mais específicos incluem furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo,

benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridilo, 7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridilo, 7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridilo e semelhantes.

Os exemplos do heterocícil-alquilo aromático incluem um grupo em que um grupo heterocíclico aromático está ligado a alquilenos. O grupo heterocíclico aromático inclui aqueles exemplificados no grupo heterocíclico aromático mencionado acima e os exemplos do alquilenos incluem alquilenos possuindo 1 a 10 átomos de carbono e os seus exemplos específicos incluem metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, e semelhantes. Os exemplos específicos do heterocícil-alquilo aromático incluem pirrolilmetilo, pirroliletilo, tiazolilmetilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, indolilmetilo, benzimidazolilmetilo, e semelhantes.

Os exemplos do heterocíclicil-alquilo alifático incluem um grupo em que o grupo heterocíclico alifático está ligado com alquilenos. Os exemplos do grupo heterocíclico alifático incluem um grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 membros ou 6 membros contendo, pelo menos, um átomo selecionado de um átomo de azoto, um átomo de oxigénio e um átomo de enxofre, um grupo heterocíclico alifático fundido bicíclico ou tricíclico, no qual anéis de 3 a 8 membros estão fundidos, possuindo, pelo menos, um

átomo selecionado de um azoto átomo, um átomo de oxigénio e um átomo de enxofre, e semelhantes. Os seus exemplos mais específicos incluem aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetra-hidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidro-2H-piranilo, 5,6-di-hidro-2H-piranilo, 5,6-di-hidro-2H-piridilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, di-hidroindolilo, di-hidroisoindolilo, di-hidrobenzofuranilo, benzimidazolidinilo, di-hidrobenzoxazolilo, di-hidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetra-hidroquinolilo, tetra-hidroisoquinolilo, di-hidro-2H-cromanilo, di-hidro-1H-cromanilo, di-hidro-2H-tiocromanilo, di-hidro-1H-tiocromanilo, tetra-hidroquinoxalinilo, tetra-hidroquinazolinilo, di-hidrobenzodioxanilo e semelhantes. Os exemplos do alquilenos incluem alquilenos possuindo 1 a 10 átomos de carbono, e os seus exemplos específicos incluem metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, e semelhantes. Os exemplos específicos do heterociclil-alquilo alifático incluem 5,6-di-hidro-2H-piridilmetilo, 5,6-di-hidro-2H-piridiletilo, tetra-hidro-2H-piranilmetilo, 5,6-di-hidro-2H-piranilmetilo, 5,6-di-hidro-2H-piraniletilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, piperazinilmetilo, oxazolidinilmetilo, e semelhantes.

O halogénio significa cada átomo de flúor, cloro, bromo e iodo.

O composto (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável utilizado na presente invenção é, de um modo preferido, um

composto possuindo uma atividade agonista potente contra recetores A_{2A} de adenosina de entre vários subtipos de recetores de adenosina (e. g., recetores A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃ de adenosina).

Por conseguinte, o composto (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável na presente invenção é, de um modo preferido, um composto possuindo uma afinidade forte para os recetores A_{2A} de adenosina. Por exemplo, o composto é, de um modo preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 50% ou mais a uma concentração de composto de teste de 3×10^{-8} mol/L, de um modo mais preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 50% ou mais a uma concentração de composto de teste de 1×10^{-8} mol/L, de um modo ainda mais preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 50% ou mais a uma concentração de composto de teste de 3×10^{-9} mol/L, de um modo adicionalmente preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 50% ou mais a uma concentração de composto de teste de 1×10^{-9} mol/L, no teste de ligação do recetor A_{2A} de adenosina mostrado no Exemplo de Teste 1 mencionado abaixo. Além disso, o composto é, de um modo preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 30 nmol/L ou inferior numa constante de inibição (valor de K_i) obtida pela, de um modo mais preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 10 nmol/L ou inferior, de um modo ainda mais preferido, um possuindo uma atividade inibidora de 3 nmol/L ou inferior, de um modo adicionalmente preferido um possuindo uma atividade inibidora de 1 nmol/L ou inferior.

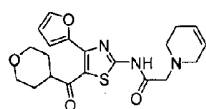
Ainda, o composto (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável utilizado na presente invenção é, de um modo preferido, um composto possuindo afinidade seletiva para os recetores A_{2A} de adenosina de entre vários subtipos dos recetores de adenosina. Por exemplo, é preferível um composto possuindo uma afinidade

superior para os recetores A_{2A} de adenosina do que para os recetores A_1 de adenosina. Especificamente, por exemplo, o composto é, de um modo preferido, um composto possuindo 5 vezes ou mais afinidade, de um modo mais preferido 10, vezes ou mais afinidade, de um modo adicionalmente preferido, 50 vezes ou mais afinidade, de um modo ainda mais preferido, 100 vezes ou mais afinidade, de um modo muito preferido, 500 vezes ou mais afinidade para os recetores A_{2A} de adenosina em comparação com aquela para os recetores A_1 de adenosina (e. g., em comparação com o valor de K_i).

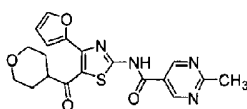
A afinidade pode ser determinada de acordo com um método convencional, por exemplo, de acordo com o método do Exemplo de Teste 1 a ser mencionado abaixo, ou os métodos descritos num documento [por exemplo, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355(1), p. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 355(2), p. 204 (1987); Br. J. Pharmacol. 117(8), p. 1645 (1996), e semelhantes].

Mais especificamente, o composto (I) é, de um modo preferido, um composto em que R^1 é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de halogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com alcóxilo C_{1-6} ou morfolino, alcanoóilo C_{1-6} , vinilo e alcóxilo C_{1-6} ; piridilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de halogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com alcóxilo C_{1-6} ou morfolino, alcanoóilo C_{1-6} , vinilo e alcóxilo C_{1-6} ; pirimidinilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de halogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com alcóxilo C_{1-6} ou morfolino, alcanoóilo C_{1-6} , vinilo e alcóxilo C_{1-6} ; 5,6-di-hidro-2H-piridilmetilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de halogénio,

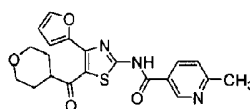
alquilo C₁₋₆ e alcoxilo C₁₋₆; 2,3,4,5-tetra-hidropirani-oxilo; pirrolilo; indolilo; oxazolopiridilo; quinolilo; 1H-3,4-di-hidropiranopiridinilo; 1H-3,4-di-hidrotiopiranopiridinilo; ciclopentapiridilo; ou piridilmetilo, de um modo mais preferido, um composto em que R¹ é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, metilo e metoxilo; piridilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, metilo e metoxilo; pirimidinilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, metilo e metoxilo; 5,6-di-hidro-2H-piridilmetilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, metilo e metoxilo; ou 2,3,4,5-tetra-hidropirani-oxilo, de um modo ainda mais preferido, um composto em que R¹ é piridilo substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de cloro, metilo e metoxilo; pirimidinilo substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de cloro, metilo e metoxilo; 5,6-di-hidro-2H-piridilmetilo; ou 2,3,4,5-tetra-hidropirani-oxilo. Mais especificamente, o composto (I) é, de um modo preferido, por exemplo, compostos das seguintes fórmulas (IA) - (IAA).



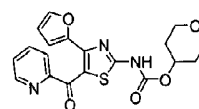
(IA)



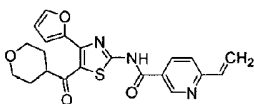
(IB)



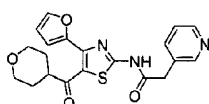
(IC)*



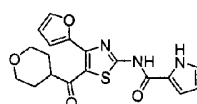
(ID)



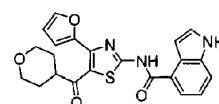
(IE)



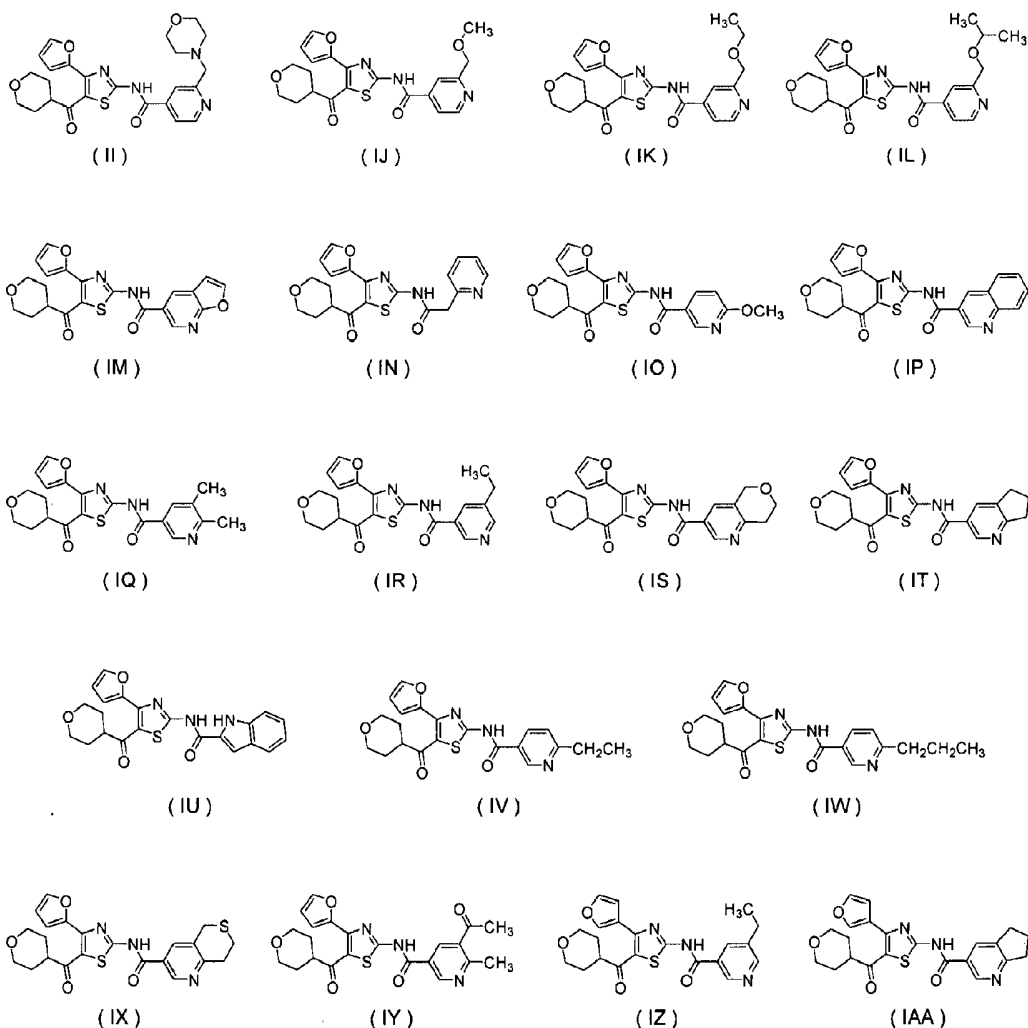
(IF)



(IG)



(IH)

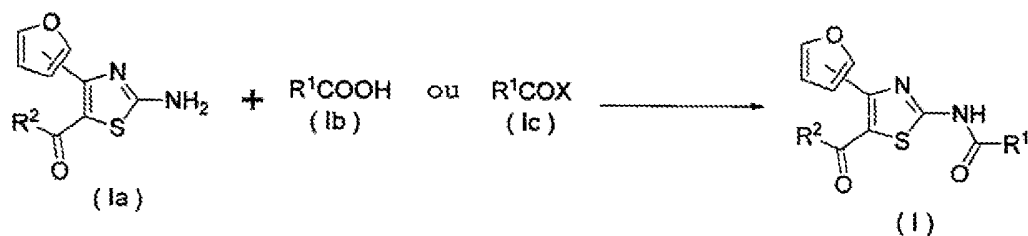


* *Composto da invenção*

Os sais farmacologicamente aceitáveis do composto (I) incluem, por exemplo, sais de adição de ácido, sais de metais, sais de amônio, sais de adição de amina orgânica, sais de adição de aminoácidos farmacologicamente aceitáveis, e semelhantes. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto (I) incluem, por exemplo, sais de ácido inorgânico, tais como cloridrato, bromidrato, nitrato, sulfato e fosfato; sais de ácido orgânico, tais como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato e metanossulfonato, e semelhantes.

Os exemplos dos sais de metais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de metais alcalinos, tais como um sal de sódio e um sal de potássio; sais de metais alcalinoterrosos, tais como um sal de magnésio e um sal de cálcio; um sal de alumínio; um sal de zinco, e semelhantes. Os exemplos dos sais de amônio farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amônio, tetrametilamônio, e semelhantes. Os exemplos dos sais de adição de amina orgânica farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de morfolina, piperidina, ou semelhantes. Os exemplos dos sais de adição de aminoácidos farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutâmico, ou semelhantes.

O composto (I) pode ser produzido de acordo com um método conhecido, por exemplo, o método descrito no documento WO 2005/063743, e semelhantes.



em que R¹ e R² são como definidos acima, e X representa um átomo de cloro, um átomo de bromo, ou semelhantes.

Especificamente, como mostrado na fórmula mencionada acima, o composto (I) pode ser produzido, por exemplo, fazendo reagir o composto (Ia) descrito no documento WO 2005/063743 com, de um modo preferido, 0,5 a 5 equivalentes do composto (Ib) num solvente, tais como metanol, diclorometano, clorofórmio, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetra-hidrofurano

(THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), piridina, água, ou um seu solvente misturado, e semelhantes, de um modo preferido, na presença de 1 a 5 equivalentes de um agente de condensação, tais como 1,3-diciclo-hexanocarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) e semelhantes, se necessário, na presença de, de um modo preferido, 1 a 5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) mono-hidratado, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), e semelhantes, a uma temperatura entre -20 °C e o ponto de ebulição do solvente utilizado, durante 5 min a 72 h.

Em alternativa, o composto (I) também pode ser produzido, por exemplo, fazendo reagir o composto (Ia) descrito no documento WO 2005/063743 com, de um modo preferido, 1 a 10 equivalentes do composto (Ic) sem solvente ou num solvente, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, THF, DMF, DMA, piridina, e semelhantes, se necessário, na presença de, de um modo preferido, 1 a 10 equivalentes de uma base, tais como carbonato de potássio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), e semelhantes, a uma temperatura entre -20 °C e 150 °C, durante 5 min a 72 h.

O composto (I) pode existir como estereoisómeros, tais como isómeros geométricos ou isómeros óticos, ou tautómeros. Quaisquer isómeros possíveis e uma sua mistura, incluindo aqueles mencionados acima, pode ser utilizado para o agente da presente invenção para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.

Para obter um sal do composto (I), quando o composto (I) é obtido na forma de um sal, este pode ser purificado como tal. Além disso, quando o composto é obtido numa forma livre, o

composto (I) pode ser dissolvido ou suspenso num solvente adequado, seguido por adição de um ácido ou uma base para formar um sal. Em seguida, o sal resultante pode ser isolado e purificado.

O composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável podem existir na forma de um aducto com água ou vários solventes. Tal aducto pode também ser utilizado para o agente da presente invenção para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.

Uma ação farmacológica do composto (I) representativo é agora especificamente explicada através dos Exemplos Experimentais.

Exemplo de Teste 1: Ação de Ligação do Recetor de Adenosina

(1) Teste de Ligação do Recetor A_{2A} de Adenosina

O teste pode ser realizado de acordo com, por exemplo, o método de Varani *et al.* (British Journal of Pharmacology, 117, p. 1693 (1996)).

Especificamente, por exemplo, os recetores A_{2A} de Adenosina recombinantes humanos são expressos em células HEK-293. As membranas celulares das células que expressam o recetor são recolhidas, e é preparada uma suspensão da membrana celular. Após diluição com tampão cloridrato de tris(hidroximetil)-aminometano (Tris HCl), 2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-(N-etilcarboxamido)adenosina marcada com trítio (^3H -CGS21680: 50 mmol/L) e uma solução do composto de teste (solução de

dimetilsulfóxido do composto de teste) são adicionados à suspensão da membrana celular para ligação dos recetores. Após a reação, a mistura é submetida a filtração por sucção rápida utilizando papel de filtro de fibra de vidro, e a radioatividade do papel de filtro de fibra de vidro é medida. Deste modo, pode ser determinada a taxa de inibição do composto de teste para a ligação do recetor A_{2A} de adenosina humana (ligação de ³H-CGS21680).

O teste pode também ser realizado de acordo com o método de Bruns *et al.* (Molecular Pharmacology, Vol. 29, p. 331, 1986).

Especificamente, por exemplo, estriado de rato é suspenso em 50 mL de tampão Tris HCl arrefecido com gelo (50 mmol/L, pH 7,7) utilizando um homogeneizador Polytron e a suspensão é centrifugada. O precipitado resultante é ressuspenso adicionando tampão Tris HCl (50 mmol/L) a este, seguido por centrifugação do mesmo modo. O precipitado final resultante é suspenso em tampão Tris HCl (50 mmol/L) [contendo cloreto de magnésio (10 mmol/L), e adenosina desaminase (0,02 unidades/mg de tecido)] para preparar a suspensão na concentração de tecido de 5 mg (peso húmido)/mL. O CGS-21680 marcado com trítio (concentração final de 6,0 mmol/L), e a solução de composto de teste (solução em dimetilsulfóxido do composto de teste diluída com tampão Tris HCl) são adicionados. A mistura é deixada a repousar, a 25 °C, durante 120 minutos, seguido por filtração por sucção rápida utilizando papel de filtro de fibra de vidro e, depois, lavada imediatamente com tampão Tris HCl arrefecido com gelo (50 mmol/L). O papel de filtro de fibra de vidro é depois colocado num frasquinho, e é adicionado MicroScinti (PKI). Em seguida, a radioatividade é medida com um TopCount (PerkinElmer), pelo que a taxa de inibição para a ligação do recetor A_{2A} de

adenosina de rato (ligação a ^3H -CGS21680 binding) do composto de teste pode ser determinada.

A taxa de inibição pode ser calculada através da equação seguinte.

[Equação 1]

$$\text{Taxa de inibição (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Quantidade de ligação na presença de fármaco} - \text{Quantidade de ligação não específica}}{\text{Quantidade total de ligação} - \text{Quantidade de ligação não específica}} \right) \times 100$$

Na equação, a quantidade total de ligação refere-se à radioatividade ligada de ^3H -CGS21680 na ausência do composto de teste. A quantidade de ligação não específica refere-se à radioatividade ligada de ^3H -CGS21680 na presença de 50 $\mu\text{mol/L}$ de 5'-N-etilcarboxamida-adenosina (NECA) ou 100 $\mu\text{mol/L}$ de ciclopentiladenosina (CPA). A quantidade de ligação na presença de fármaco refere-se à radioatividade ligada de ^3H -CGS21680 na presença do composto de teste.

No teste acima, a taxa de inibição para os recetores A_{2A} de adenosina a diferentes concentrações do composto de teste ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e a concentração do composto de teste à qual o composto de teste inibe a ligação em 50% (IC_{50}) podem ser calculadas apropriadamente ajustando a concentração do composto de teste.

A constante de inibição (valor de K_i) do composto de teste para a ligação do recetor A_{2A} de adenosina pode ser calculada de acordo com a equação seguinte.

[Equação 2]

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$$

Na equação, L denota a concentração do ^3H -CGS21680 utilizado no teste, e K_d é a constante de dissociação do ^3H -CGS21680 utilizado no teste.

Ao invés de ^3H -CGS21680, pode ser utilizado ^3H -5-amino-7-(2-feniletil)-2-(2-furil)pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina (^3H -SCH58261), e semelhantes.

(2) Teste de Ligação do Recetor A_1 de Adenosina

A constante de inibição (valor de K_i) do composto de teste para os recetores A_1 de adenosina pode ser calculada do mesmo modo que em (1), utilizando os materiais abaixo.

Especificamente, por exemplo, são utilizadas membranas de células CHO que expressam o recetor A_1 humano e, como o composto marcado, é utilizado por exemplo, 1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina (^3H -DPCPX) marcada com trítio. A quantidade de ligação não específica pode ser determinada medindo a radioatividade ligada de ^3H -DPCPX na presença de, por exemplo, 100 μ mol/L de (-)- N^6 -2-fenilisopropil-adenosina (R(-)-PIA). A afinidade do composto de teste para os recetores A_1 de adenosina humanos pode deste modo ser confirmada.

Em alternativa, por exemplo, é utilizada membrana de células que expressam o recetor A_1 de rato (PerkinElmer) e, como o composto marcado, por exemplo, é utilizado N^6 -ciclo-hexiladenosina (^3H -CHA) marcada com trítio. Para a medição da quantidade de ligação não específica, a radioatividade ligada de ^3H -CHA é medida na presença de, por exemplo, 10 μ mol/L de DPCPX, e a afinidade do composto de teste para os recetores A_1 de adenosina de rato pode ser confirmada.

Através dos testes (1) e (2) anteriores, as afinidades seletivas do derivado de tiazole ou um seu sal farmacologicamente aceitável utilizado na presente invenção para os recetores A_{2A} de adenosina pode ser confirmada.

(3) Afinidade do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para recetores de adenosina

Alguns dos exemplos das afinidades do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para os recetores A_1 de adenosina e os recetores A_{2A} de adenosina estão apresentados abaixo. Note-se que os resultados do teste abaixo são aqueles medidos por MDS Pharma Services Inc. de acordo com os métodos anteriores.

[Tabela 1] A afinidade para o recetor de adenosina

Composto N°	taxa de inibição* para ligação do recetor A _{2A} de adenosina humano (ligação de ³ H-CGS21680)	taxa de inibição* para ligação do recetor A ₁ de adenosina humano (ligação de ³ H-DPCPX)
(IA)	92%	14%
(IB)	98%	4%
(IC) **	88%	29%
(ID)	100%	28%

* taxa de inibição para o composto de 100 nmol/L

** composto para utilização na presente invenção

O teste mencionado acima confirmou que o composto (I) mostra afinidade seletiva para os recetores A_{2A} de adenosina.

Exemplo de Teste 2 Atividade de Ligação do Recetor de Adenosina (2)

Do mesmo modo que no Exemplo de Teste 1 mencionado acima, a afinidade do composto (IE) - (IAA) para os recetores de adenosina foi confirmada (os resultados de teste foram aqueles medidos por Ricerca Biosciences, LLC de acordo com os métodos anteriores).

[Tabela 2] A afinidade para o recetor de adenosina

Composto N°	taxa de inibição* para ligação do recetor A _{2A} de adenosina humano (ligação de ³ H-CGS21680)	taxa de inibição* para ligação do recetor A ₁ de adenosina humano (ligação de ³ H-CGS21680)	Composto N°	taxa de inibição* para ligação do recetor A _{2A} de adenosina humano (ligação de ³ H-CGS21680)	taxa de inibição* para ligação do recetor A ₁ de adenosina humano (ligação de ³ H-DPCPX)
(IE)	93%	33%	(IF)	107%	50%
(IG)	102%	91%	(IH)	98%	67%
(II)	85%	19%	(IJ)	93%	21%
(IK)	92%	24%	(IL)	85%	20%
(IM)	98%	47%	(IN)	93%	21%
(IO)	97%	56%	(IP)	98%	18%
(IQ)	100%	18%	(IR)	107%	30%
(IS)	90%	10%	(IT)	91%	37%
(IU)	110%	36%	(IV)	98%	23%
(IW)	98%	23%	(IX)	101%	18%
(IY)	97%	8%	(IZ)	102%	21%
(IAA)	98%	9%			

* taxa de inibição para o composto de 100 nmol/L

A partir dos testes acima, confirmou-se que o composto (I) mostra afinidade seletiva para os recetores A_{2A} de adenosina.

Exemplo de Teste 3: Efeito do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável no teste de comportamento de enterrar berlindes em murganhos

Este teste é conhecido como um dos sistemas de teste para ansiolíticos (Folia Pharmacologica Japonica, 126, p. 94 (2005)). O comportamento do murganho de enterrar berlindes é enterrar berlindes em leitos planos estendidos sobre os quais os berlindes foram colocados, e é suprimido, sem ser acompanhado por inibição motora, por inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI). Uma vez que o comportamento do murganho para tentar cobrir e enterrar os berlindes inofensivos em leitos planos é aparentemente semelhante a compulsões em doentes com distúrbios obsessivo-compulsivos que são repetidas, apesar de estes os reconhecerem como sendo não razoáveis, e também uma vez que os SSRI são eficazes como fármacos terapêuticos para distúrbios obsessivo-compulsivos e, por outras razões, o comportamento de enterro de berlindes está a ser posicionado como um modelo animal de distúrbio obsessivo-compulsivo

Murganhos ICR machos (pesando 27,6 a 42,9 g; Japan SLC, Inc.) foram utilizados neste estudo. Uma hora após a administração oral de um veículo [água para injeção (Otsuka Pharmaceutical Factory) contendo metilcelulose (MC) a uma concentração de 0,5% em p/v; solução de MC 0,5% em p/v; grupo de controlo] ou o composto de teste (preparado sendo suspenso em solução de MC 0,5% em p/v para obter uma concentração de dosagem de 0,1 mL por 10 g de peso corporal de murganho; grupo de fármaco), cada murganho foi colocado numa gaiola, na qual foram igualmente colocados 25 berlindes (18 mm em diâmetro) sobre a superfície do plano (até 5 cm a partir do fundo da gaiola). 30 Minutos depois, o número de berlindes enterrados mais de

metade no plano foi contendo. A contagem foi realizada sob condições de ocultação.

Os efeitos do fármaco são expressos como o número efetivamente medido de berlindes enterrados e a taxa de inibição calculada pela equação seguinte.

[Equação 3]

$$\text{Inibição (\%)} = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{número de berlindes} \\ \text{enterrados no grupo} \\ \text{de controle} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{número de berlindes} \\ \text{enterrados no grupo} \\ \text{de fármaco} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} \text{número de berlindes enterrados no} \\ \text{grupo de controle} \end{array} \right)} \times 100$$

Quando o composto (IC) foi administrado a uma dose de 3 mg/kg, o comportamento do murganho de enterrar os berlindes foi significativamente inibido (% de inibição: 73,7%).

Uma vez que o composto (IC) apresentou um efeito de inibição no teste descrito acima, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores de A_{2A} adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbios obsessivo-compulsivos.

Exemplo de Teste 4: Ação do composto (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável no teste de interação social de rato

Dois ratos criados separadamente, pesando praticamente o mesmo, são colocados na mesma gaiola de medição e examinados para

interações sociais, tais como farejamento, seguimento e cuidados apresentados pelos dois ratos. É conhecido que estas interações sociais aumentam com a administração de ansiolíticos existentes. Este teste é pensado como um modelo animal de fobia social ou distúrbios de ansiedade generalizados, uma vez que se considera que ambientes sociais contraditórios entre dois ratos provocam stress (Eur. J. Pharmacol., 408, p. 41 (2000)).

Foram utilizados ratos SD machos (pesando 201,8 a 285,6 g; Charles River Japan Inc.) neste estudo. No dia da avaliação comportamental, os animais foram aclimatizados ao ambiente de teste a partir das 4 horas antes do início da experiência. Sessenta minutos após a administração oral de um veículo (solução de MC 0,5% em p/v) ou um composto de teste (preparado em suspensão em solução de MC 0,5% em p/v para obter uma concentração de dosagem de 0,5 mL por 100 g de peso corporal de rato), deixou-se dois ratos encontrar-se numa caixa de acrílico (50x50x50 cm). O tempo total de comportamentos de interação social (farejamento, seguimento, cuidados e semelhantes) durante a monitorização durante 10 minutos imediatamente após o encontro (tempo de interação entre ratos) foi medido com um cronómetro.

Quando o composto (IC) foi administrado a uma dose de 0,3 mg/kg, o tempo de interação entre ratos aumentou significativamente ($119,3 \pm 9,0$ segundos versus $85,2 \pm 7,6$ segundos para o tratamento com veículo, $P=0,01545$, teste de Dunnett). A atividade espontânea também aumentou significativamente ($12922,7 \pm 646,8$ contagens versus $8635,3 \pm 506,4$ contagens para o tratamento com veículo, $P<0,001$, teste de Dunnett).

Uma vez que o composto (IC) apresentou um efeito no teste descrito acima, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores A_{2A} de adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de ansiedade, incluindo fobia social e/ou distúrbios de ansiedade generalizados.

Exemplo de Teste 5: Efeito do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável no comportamento tipo ansiedade induzido por fármaco no teste de interação social de rato

Utilizando o método de Exemplo de Teste 4, foi examinado o efeito de um composto na ansiedade induzida com a administração de uma substância ansiogénica. Ioimbina (antagonista do recetor α_2 de adrenalina) é conhecida como uma das substâncias ansiogénicas. Pensa-se que a hiperatividade do cerúleo que acompanha a ação antagonista do recetor α_2 é contribuidora para a ação indutora de ansiedade da Ioimbina. Os sintomas de ansiedade que se desenvolvem com a administração de Ioimbina a pessoas saudáveis foram referidos como sendo semelhantes a distúrbios de pânico, na patofisiologia das quais a atividade anormal do cerúleo é considerada como estando largamente envolvida. Por esta razão, pensa-se que a ansiedade induzida por é um modelo que reflete bem os sintomas de ansiedade (por exemplo, distúrbios de pânico) que acompanham a atividade anormal do cerúleo.

Entretanto, o cloridrato de meta-clorofenilpiperadina (mCPP) é uma substância ansiogénica possuindo uma ação de estimulação do recetor 5-HT₂. Foi referido que o mCPP induziu sintomas de ansiedade em indivíduos saudáveis e agravou os sintomas de distúrbio de ansiedade generalizado em humanos. A resposta de

ansiedade induzida por mCPP é um modelo experimental que reflete bem a ansiedade (por exemplo, distúrbio de ansiedade generalizado) provocada por sinalização anormal, especialmente por meio de recetores 5-HT₂.

Primeiro, foi examinado o efeito na ansiedade induzida por Ioimbina.

Num grupo que recebe um veículo (solução de MC 0,5% em p/v) administrado 30 minutos antes da medição, o tempo de interação entre ratos médio observado foi 90,6±7,1 segundos. Em contraste, num grupo que recebe Ioimbina administrada 30 minutos antes da medição (preparada sendo dissolvida em solução de MC 0,5% em p/v para obter uma concentração de dosagem de 0,25 mL por 100 g de peso corporal do rato, e oralmente administrada a uma dose de 5 mg/kg), o tempo de interação entre ratos diminuiu significativamente (57,6±3,4 segundos, $P=0,0010$, teste de Aspin-Welch). Quando o composto (IC) (preparado em suspensão em solução de MC 0,5% em p/v para obter uma concentração de dosagem de 0,25 mL por 100 g de peso corporal do rato) foi administrado a uma dose de 0,03 mg/kg 30 minutos antes da administração de Ioimbina, a redução do tempo de interação descrita acima por Ioimbina (5 mg/kg) melhorou significativamente (0,03 mg/kg: 90,3±5,0 segundos, $P=0,00019$, teste de Steel).

Em seguida, foi examinado o efeito na ansiedade induzida por mCPP.

Num grupo que recebe um veículo (MC 0,5% em p/v, oralmente administrado a 0,25 mL por 100 g de peso corporal do rato) administrado 30 minutos antes da medição, o tempo de interação entre ratos observado médio foi 83,4±5,1 segundos. Em contraste,

num grupo que recebe mCPP administrado 30 minutos antes da medição (preparado sendo dissolvida em solução de MC 0,5% em p/v para obter uma concentração de dosagem de 0,25 mL por 100 g de peso corporal do rato e administrado oralmente a uma dose de 0,5 mg/kg), o tempo de interação entre ratos diminuiu significativamente ($32,5 \pm 3,6$ segundos, $P < 0,001$, teste t de Student). Quando o composto (IC) (uma suspensão em solução de MC 0,5% em p/v preparada para obter uma concentração de dosagem de 0,25 mL por 100 g de peso corporal do rato) foi administrado a uma dose de 0,3 mg/kg 30 minutos antes da administração de mCPP, a redução do tempo de interação descrito acima por mCPP (0,5 mg/kg) melhorou significativamente (0,3 mg/kg: $62,4 \pm 6,9$ segundos, $P < 0,001$, teste de Dunnett).

Uma vez que o composto (IC) apresentou um efeito no teste descrito acima, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores A_{2A} de adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios de ansiedade induzidos por fármaco. Também, o composto (I) foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbios de pânico e distúrbios de ansiedade generalizados.

Exemplo de Teste 6: Efeito do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável no teste de conflito de Vogel em ratos

Este teste é para medir contagens de ações de beber (número de choques durante a ação de beber) quando é aplicado um choque elétrico a um rato privado de água de cada vez que o rato bebe água. Sob esta condição, pensa-se que o rato é colocado sob um

estado de conflito entre a motivação para beber (fator de reforço positivo) e a aversão a receber um choque elétrico (fator de reforço negativo, punição). Quando os ansiolíticos são administrados a um rato, a ansiedade acerca dos estímulos de punição é suprimida e o comportamento numa tentativa de assumir um reforçador positivo é observada. Este teste é pensado para ser um modelo animal de distúrbios de ansiedade generalizados (Folia Pharmacologica Japonica, 115, p. 5 (2005), Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 9, p. 2389 (2006)).

Ratos Wistar machos (pesando 148,4 a 211,7 g; Japan SLC, Inc.) e um aparelho experimental operante foram utilizados neste estudo. A câmara consistiu de uma caixa à prova de som, e uma gaiola de teste (25×30×25 cm), um gerador de choque, um controlador, um sensor de lambidela e sistema de análise PC colocado na caixa à prova de som. A gaiola de teste tem 20 grades no chão e um bocal de metal na parede interior. Através do bocal, foi dado aos ratos livre acesso à água de beber. Foi aplicada uma corrente elétrica suave entre as grades do chão e o bocal de metal na gaiola de teste. A condução da corrente por lambidelas (ação de beber) foi detetada com o sensor de lambidelas e medida com o sistema de análise PC por meio do controlador. Foi gerada uma corrente elétrica utilizando o gerador de choque entre as grades do chão e o bocal de metal na gaiola de teste para aplicar choques elétricos aos ratos. Os ratos foram aclimatados na gaiola de teste durante 10 minutos, depois transferido para a gaiola de alojamento e privados de água. Após 24 horas decorridas, os animais foram colocados na gaiola de teste, foi-lhes dado acesso livre à água de beber durante 5 minutos (sem choques elétricos), transferidos novamente para a gaiola de alojamento e privados de água. Após 24 horas decorridas, foi dado aos animais acesso livre à água de beber durante 5 minutos

na gaiola de teste (sessão pré-fármaco sem choques elétricos). Foram contadas vinte lambidelas no bocal como uma resposta de ação de beber e a frequência da ação de beber (contagem da ação de beber) foi determinada (pré-valor). Aos 60 minutos após a sessão pré-fármaco, um veículo (solução MC 0,5% em p/v) ou um composto de teste (uma suspensão em solução MC 0,5% em p/v preparada para obter uma concentração de dosagem de 0,5 mL por 100 g de peso corporal do rato) foi administrado oralmente, 60 minutos após a administração, o teste foi realizado durante 5 minutos (sessão de punição de teste, com choques elétricos). Na sessão de punição de teste, um choque elétrico de 0,16 mA, 0,2 s/choque foi aplicado aos animais entre a grelha do chão e o bocal para beber após cada 20 lambidelas por ação de beber do rato (ação de beber punida). Os animais que não beberam água foram excluídos da avaliação e foi feita a média e foram comparadas as contagens da ação de beber apenas nos animais que estavam no estado de conflito.

Na sessão de punição de teste, a contagem da ação de beber foi diminuída pelos choques elétricos em comparação com aquela na sessão pré-fármaco (sessão pré-fármaco: $26,7 \pm 1,2$ vezes, grupo de tratamento com veículo: $6,1 \pm 0,8$ vezes). Quando o composto (IC) foi administrado a uma dose de 0,03 mg/kg, o número de choques elétricos recebidos aumentou significativamente ($12,7 \pm 1,7$ vezes, $P=0,003846$, teste de Steel).

Uma vez que o composto (IC) apresentou um efeito no teste descrito acima, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores A_{2A} de adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbios de ansiedade generalizados.

Exemplo de Teste 7: Efeito do composto (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável no teste de labirinto mais elevado em ratos

Neste teste, surge um conflito entre o instinto exploratório do roedor e uma aversão inata a novos espaços abertos brilhantes (braços abertos), por conseguinte, foi referido que os fármacos possuindo atividade antiansiedade aumentam o tempo gasto nos braços abertos e o número de entradas de braços abertos, enquanto a substância ansiogénica diminui estes parâmetros (*Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9, p. 2389 (2006)). Este teste é pensado para ser um modelo animal de distúrbios de ansiedade generalizados (*Folia Pharmacologica Japonica*, 115, p. 5 (2005), *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9, p. 2389 (2006)).

Ratos SD machos (pesando 133,8 a 260,2 g; Charles River Japan Inc.) foram utilizados neste estudo. Foi utilizado um aparelho em que dois braços abertos (50x10 cm) estendendo-se na mesma linha a partir de uma zona central quadrada de 10 cm e dois braços fechados (50x10 cm) circundados por uma parede de 40 cm de altura cruzam-se perpendicularmente. Sessenta minutos após a administração oral de um veículo (solução MC 0,5% em p/v) ou um composto de teste (uma suspensão em solução MC 0,5% em p/v preparada para obter uma concentração de dosagem de 0,5 mL por 100 g de peso corporal do rato), cada rato foi colocado no centro do labirinto mais elevado com a sua cabeça virada para o braço fechado e imediatamente observado para o seu comportamento durante 5 minutos. O comportamento do rato no labirinto foi registado com uma câmara de vídeo digital posicionada no teto do laboratório. Os tempos gastos e número de entradas nos braços abertos, braços fechados e plataforma central, e a distância

percorrida foram determinados utilizando software de análise. O tempo gasto nos braços abertos, percentagem de entradas no braço aberto (razão do número de entradas nos braços abertos para o número total de entradas nos braços abertos e fechados) e distância percorrida total no labirinto durante o período de monitorização foram determinados para avaliar as influências do composto de teste.

O tempo gasto nos braços abertos, a percentagem de entradas no braço aberto, e distância percorrida total no labirinto em ratos com administração do veículo foram $21,6 \pm 7,4$ segundos, $15,5 \pm 3,0\%$, e $2521,97 \pm 95,34$ cm, respetivamente. Quando o composto (IC) foi administrado a uma dose de $0,1$ mg/kg, aumentou significativamente o tempo gasto nos braços abertos e a percentagem de entradas no braço aberto (o tempo gasto: $61,6 \pm 10,9$ segundos, $P=0,01687$, a percentagem: $33,4 \pm 6,3\%$, $P=0,04759$, teste de Steel). O composto (IC) não afetou a distância percorrida total no labirinto ($2414,83 \pm 102,13$ cm).

Uma vez que o composto (IC) apresentou um efeito no teste descrito acima, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores A_{2A} de adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbios de ansiedade generalizados.

Exemplo de Teste 8: Efeito do composto (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável no teste de stress por medo condicionado (CFS) em ratos

Neste teste (Folia Pharmacologica Japonica, 113, p. 113 (1999)), as influências do stress fisiológico resultante de

experiência de aversão anterior em organismos vivos podem ser medidas como supressão comportamental (reação de paralisação) ou hiperatividade do sistema nervoso autónomo (aumentos na taxa respiratória e pressão sanguínea).

Ratos SD machos (pesando 140,2 a 320,0 g; Charles River Japan Inc.) e um sistema de teste de aprendizagem contextual foram utilizados neste estudo. O aparelho experimental consiste de uma caixa à prova de som, e uma gaiola de teste (20×20×25 cm), um gerador de choques, a controlador, um monitor externo e sistema de análise PC, os quais foram colocados na caixa à prova de som. A gaiola de teste tem barras inoxidáveis sobre o chão em intervalos de 1 cm. Uma corrente elétrica misturada foi gerada a partir do gerador de choques utilizando um comando de um programa especial. O interior da caixa à prova de som foi equipado com um altifalante. Um som da campainha de 65 dB foi gerado por meio do controlador utilizando um comando do programa especial. O comportamento do animal no interior da gaiola de teste foi registado com uma câmara CCD, a qual foi posicionada no teto da caixa à prova de som. A imobilização continuada durante, pelo menos, 2 segundos foi definida como paralisação. A percentagem de comportamento de paralisação foi determinada por $(\text{Tempo de paralisação} / \text{Tempo de teste}) \times 100$. Os ensaios de condicionamento foram realizados sob as condições mostradas abaixo. Cada rato foi colocado na gaiola durante 5 minutos e recebeu choques elétricos (0,3 mA × 5 segundos) a partir das grades do chão seis vezes no total (60, 90, 120, 150, 180 e 210 segundos). Um som de campainha (10 kHz, 65 dB) foi gerado durante 10 segundos a partir de 5 segundos antes de cada choque elétrico. Os ensaios de retenção foram realizados sob as condições mostradas abaixo. No dia seguinte ao condicionamento, sessenta minutos após a administração de um veículo (solução de

MC 0,5% em p/v) ou um composto de teste (uma suspensão em solução de MC 0,5% em p/v preparada para obter uma concentração de dosagem de 0,5 mL por 100 g de peso corporal do rato), o rato foi colocado na gaiola de teste durante 5 minutos. De acordo com o mesmo programa do dia anterior, foi gerado apenas um som de campainha seis vezes e a duração do comportamento de paralisação foi medida. O período de teste de 5 minutos foi dividido num período pré-tom (0 a 1 minuto) a partir de imediatamente após a exposição ao ambiente de teste até à geração de um som de campainha, um período com tom (1 a 4 minutos) durante a geração de um som de campainha e um período pós-tom (4 a 5 minutos) após a geração de um som de campainha. A percentagem de comportamento de paralisação durante estes períodos foi comparada.

A administração do composto (IC) a uma dose de 0,3 mg/kg, diminuiu significativamente a percentagem de comportamento de paralisação no período com tom (grupo de tratamento com veículo: $90,2 \pm 2,6$ segundos, grupo de tratamento com composto: $57,1 \pm 9,9$ segundos, $P=0,02867$, teste de Steel). Também o composto (IC) diminuiu significativamente a percentagem de comportamento de paralisação também no período pós-tom (grupo de tratamento com veículo: $59,8 \pm 9,6$ segundos, grupo de tratamento com composto: $23,4 \pm 8,1$ segundos, $P=0,01559$, teste de Dunnett).

Assim, o composto (I) possuindo uma afinidade seletiva para recetores A_{2A} de adenosina foi considerado como sendo útil no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbios de ansiedade induzido por stress fisiológico (distúrbios de stress pós-traumáticos).

Enquanto o composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável podem ser administrados por si só como tal, este é

normalmente, de um modo preferido, proporcionado na forma de várias preparações farmacêuticas. Tais preparações farmacêuticas podem ser utilizadas para animais e humanos.

A preparação farmacêutica de acordo com a presente invenção pode conter, como o ingrediente ativo, composto (IC) (o composto para utilização de acordo com a presente invenção) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável por si só ou como uma mistura com qualquer outro ingrediente ativo terapêutico. Além disso, estas preparações farmacêuticas são preparadas por mistura do ingrediente ativo com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis (e. g., diluentes, solventes, excipientes, ou semelhantes) e, depois, submetendo a mistura a qualquer método bem conhecido no campo técnico da farmácia.

Quanto à via de administração, é preferível selecionar a via de administração mais eficaz para tratamento. Os exemplos da via de administração incluem administração oral, e administração parentérica, por exemplo, tais como administração intravenosa ou transdérmica, e semelhantes.

Os exemplos da forma de dosagem incluem comprimidos, injeções, preparações externas, e semelhantes.

As formas de dosagem adequadas para a administração oral, por exemplo, comprimidos, podem ser preparadas utilizando excipientes, tal como lactose, desintegrantes, tal como amido, lubrificantes, tal como estearato de magnésio ou aglutinantes, tal como hidroxipropilcelulose, ou semelhantes.

As formas de dosagem adequadas para a administração parentérica, por exemplo, injeções, podem ser preparadas

utilizando diluentes ou solventes, tais como uma solução salina, uma solução de glicose, ou uma mistura de solução salina e solução de glicose, ou semelhantes.

Uma forma de dosagem adequada para preparação externa não é particularmente limitada e, por exemplo, podem ser incluídos pomada, creme, linimento, loção, cataplasma, emplastro, fita e semelhantes. Por exemplo, pomada, creme e semelhantes podem ser produzidos, por exemplo, dissolvendo ou dispersando em mistura o ingrediente ativo numa base, tal como petrolato branco, e semelhantes.

A dose e frequência de administração do composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável varia dependendo da forma de administração, idade e peso corporal dos doentes, propriedades ou gravidade dos sintomas a serem tratados, e semelhantes. Para a administração oral geral, 0,001 - 1000 mg, de um modo preferido, 0,05 - 100 mg, são administrados a um adulto em uma a diversas partes por dia. Para a administração parentérica, tal como administração intravenosa e semelhantes, 0,001 - 1000 mg, de um modo preferido, 0,01 - 100 mg, são geralmente administrados a um adulto em uma a diversas partes por dia. Para a administração transdérmica, uma preparação externa contendo 0,001 - 10% de composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é geralmente aplicada uma a diversas vezes por dia. Contudo, estas doses e frequências de administração variam dependendo dos vários estados mencionados acima.

Uma combinação de composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um ou mais de outros componentes farmacêuticos podem também ser utilizados como o agente da

presente invenção para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.

Os exemplos de outro componente farmacêutico a ser utilizado em combinação incluem outros fármacos possuindo uma ação antiansiedade, por exemplo, inibidores da recaptação de triptamina, tais como buspirona, sertralina, paroxetina, nefazodona, fluoxetina e semelhantes; agonistas do recetor de de GABA, tal como benzodiazepina, e semelhantes (por exemplo, diazepam, tofisopam, alprazolam, flutoprazepam, e semelhantes); antagonistas do fator de libertação de corticotropina, tal como pivatagabina e semelhantes; inibidores de MAO, tal como amisulprida e semelhantes; e semelhantes.

Quando o composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é utilizado em combinação com o outro componente farmacêutico mencionado acima, o composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e outro componente farmacêutico podem ser administrados como uma preparação única ou uma combinação de várias preparações a doentes com a sua necessidade, desde que estes componentes possam ser formulados como preparações, e uma combinação de duas ou mais preparações é preferida. Além disso, quando o composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e outro componente farmacêutico são utilizados ou administrados como uma combinação de várias preparações, estas preparações podem ser utilizadas ou administradas simultaneamente ou separadamente num intervalo.

Quando o composto (IC) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e outro componente farmacêutico são administrados como uma combinação de várias preparações, por exemplo, um primeiro componente (a) contendo o composto (IC) ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável, e um segundo componente (b) contendo outro(s) componente(s) farmacêutico(s) são formulados separadamente, e preparados num kit. Utilizando o kit, cada componente pode ser administrado ao mesmo indivíduo na mesma via ou em diferentes vias simultaneamente ou separadamente num intervalo.

Como o kit, por exemplo, é utilizado um kit compreendendo conteúdos e dois ou mais recipientes (e. g., frascinhos, saquinhos, etc.) cujo material, forma, e semelhantes, não são particularmente limitados desde que os recipientes não provoquem a degeneração dos componentes que são os conteúdos devido à temperatura externa ou luz nem provoquem a eluição de componentes químicos a partir dos recipientes durante o armazenamento, e possuindo uma forma que permite a administração do primeiro e segundo componentes acima que são os conteúdos através de vias separadas (e. g., tubos, etc.) ou a mesma via. Os seus exemplos específicos incluem kits de comprimidos, kits de injeção, e semelhantes.

O seguinte descreve mais especificamente a presente invenção através de Exemplos.

Exemplo 1

Os comprimidos possuindo as formulações seguintes são preparados de acordo com o modo convencional. O composto (IA) (40 g), lactose (286,8 g), e amido de batata (60 g) são misturados e, depois, uma solução aquosa a 10% de hidroxipropilcelulose (120 g) é adicionada a estes. A mistura resultante é amassada de acordo com o modo convencional,

granulada e seca para formar grânulos para formação de comprimidos. Após adicionar a esta 1,2 g de estearato de magnésio, seguido por mistura, a mistura é perfurada com uma máquina de formação de comprimidos possuindo uma punção medindo 8 mm em diâmetro (Modelo RT-15; Kikusui) para obter comprimidos (contendo 20 mg de um ingrediente ativo por comprimido).

[Tabela 3]

Formulação	
composto (IA) *	20 mg
lactose	143,4 mg
amido de batata	30 mg
hidroxipropilcelulose	6 mg
estearato de magnésio	0,6 mg
	200

* não abrangido pela presente invenção

Exemplo 2

Comprimidos possuindo a mesma formulação são preparados do mesmo modo que no Exemplo 1.

[Tabela 4]

Formulação	
composto (IB) *	20 mg
lactose	143,4 mg
amido de batata	30 mg
hidroxipropilcelulose	6 mg
estearato de magnésio	0,6 mg
	200 mg

* não abrangido pela presente invenção

Exemplo 3

Comprimidos possuindo a seguinte formulação são preparados do mesmo modo que no Exemplo 1.

[Tabela 5]

Formulação	
composto (IC)	20 mg
lactose	143,4 mg
amido de batata	30 mg
hidroxipropilcelulose	6 mg
estearato de magnésio	0,6 mg
	200 mg

Exemplo 4

Injeções possuindo a formulação seguinte são preparadas de acordo com o modo convencional. O Composto (IA)* (1 g) é adicionado a água destilada para injeção, seguido por mistura. Após ajustar o pH da mistura para 7 adicionando ácido clorídrico e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a este, o volume total é ajustado para 1000 mL com água destilada para injeção. A mistura resultante é carregada de modo assético em frasquinhos de vidro em partes de 2 mL para obter injeções (contendo 2 mg de um ingrediente ativo por frasquinho).

[Tabela 6]

Formulação

composto (IA)*	2 mg
ácido clorídrico	Quantidade apropriada
solução aquosa de hidróxido de sódio	Quantidade apropriada
água destilada para injeção	Quantidade apropriada
2,00 mL	

* não abrangido na presente invenção

Exemplo 5

Do mesmo modo que no Exemplo 4, é preparada uma injeção possuindo a composição seguinte.

[Tabela 7]

Formulação		
composto (IB) *		2 mg
ácido clorídrico	Quantidade apropriada	
solução aquosa de hidróxido de sódio	Quantidade apropriada	
água destilada para injeção	Quantidade apropriada	
		2,00 mL

Exemplo 6

Do mesmo modo que no Exemplo 4, é preparada uma injeção possuindo a composição seguinte.

[Tabela 8]

Formulação		
composto (IC)		2 mg
ácido clorídrico	Quantidade apropriada	
solução aquosa de hidróxido de sódio	Quantidade apropriada	
água destilada para injeção	Quantidade apropriada	
		2,00 mL

Exemplo de Referência 1

Os compostos (IA) - (ID) foram obtidos de acordo com o método descrito no documento W02005/063743. Apenas o composto (IC) é um composto para utilização de acordo com a presente invenção.

Exemplo de Referência 2

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il)-6-vinilpiridina-3-carboxamida (composto (IE))

passo 1 6-Cloronicotinato de metilo (1,51 g, 8,79 mmol) foi dissolvido em DMF (35 mL), viniltributilestanho (3,32 mL, 11,4 mmol), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio (206 mg, 0,262 mmol) e cloreto de lítio (554 mg, 13,1 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 °C, durante 2 h. A mistura foi deixada a arrefecer à temperatura ambiente, e foi adicionada uma solução aquosa de fluoreto de potássio a esta. A mistura foi filtrada através de Celite e o resíduo foi lavado com acetato de etilo. Ao filtrado obtido foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=70:30) para dar 6-vinilnicotinato de metilo (1,22 g, 85%) como um óleo incolor transparente.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 3,95 (s, 3H), 5,63 (dd, $J = 1,1, 10,8$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 1,1, 17,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 9,15-9,18 (m, 1H).

passo 2 6-Vinilnicotinato de metilo (491 mg, 2,97 mmol) obtido acima foi dissolvido numa solução aquosa de metanol a 50% (8 mL). Hidróxido de lítio mono-hidratado (276 mg, 6,57 mmol) foi adicionado a esta e a mistura foi agitada, à temperatura

ambiente, durante 1 h. A mistura foi arrefecida para 0 °C, em seguida, foram adicionados 3 mol/L de ácido clorídrico (3 mL) e o sólido precipitado foi recolhido por filtração para dar ácido 6-vinilnicotínico (309 mg, 70%) como um sólido branco.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , δppm): 5,61 (dd, $J = 1,5, 10,8$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 1,5, 17,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 13,35 (brs, 1H).

passo 3 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (301 mg, 1,08 mmol) descrita no documento WO2005/063743 foi dissolvida em DMF (1,5 mL), cloridrato de EDC (412 mg, 2,15 mmol), DMAP (66 mg, 0,54 mmol) e ácido 6-vinilnicotínico (306 mg, 1,65 mmol) foram adicionados a esta, e a mistura foi agitada a 50 °C, durante 5 h. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados a esta e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50), e recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto (IE) (1,22 g, 85%) como cristais brancos.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,1, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 5,71 (dd, $J = 0,8, 10,7$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 0,8, 17,5$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,7, 3,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 10,7, 17,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,5, 1,7$ Hz, 1H),

7,84 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,84 (brs, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 410.

Exemplo de Referência 3

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(piridin-3-il)acetamida (composto (IF))

A 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (105 mg, 0,377 mmol) descrita no documento WO2005/063743 foi dissolvida em DMF (2,0 mL), cloridrato de EDC (421 mg, 2,20 mmol), HOBt mono-hidratado (340 mg, 2,21 mmol) e cloridrato de ácido 3-piridilacético (370 mg, 2,14 mmol) foram adicionados a esta e a mistura foi agitada, a 80 °C, de um dia para o outro. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, e água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionadas a esta. O sólido precipitado foi recolhido por precipitação, e seco sob pressão reduzida. O sólido obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50) e recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto (IF) (112 mg, 75%) como cristais brancos.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,45 (ddd, $J = 2,8, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,55-8,64 (m, 2H), 9,21 (s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398.

Exemplo de Referência 4

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-1H-pirrole-2-carboxamida (composto (IG))

Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 3, o composto (IG) (86,0 mg, 65%) foi obtido como cristais castanho pálido a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (100 mg, 0,360 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido pirrole-2-carboxílico (240 mg, 2,18 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,08-3,24 (m, 1H), 3,47 (ddd, $J = 2,7, 11,5, 11,5$ Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,34-6,36 (m, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,71 (dd, $J = 0,7, 3,7$ Hz, 1H), 9,49 (brs, 1H), 9,65 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.

Exemplo de Referência 5

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-1H-indole-4-carboxamida (composto (IH))

Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 3, o composto (IH) (97,6 mg, 63%) foi obtido como cristais branco leitoso a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (102 mg, 0,367 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido indole-4-carboxílico (331 mg, 2,05 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J = 3,0, 11,2, 11,2$ Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,67 (dd, $J = 4,2, 7,7$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 8,46 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Exemplo de Referência 6

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina-4-carboxamida (composto (II))

passo 1 A 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (2,00 g, 7,19 mmol) descrita no documento W02005/063743 foi dissolvida em DMF (35 mL), cloridrato de EDC (5,50 g, 28,6 mmol), HOBT mono-hidratado (4,40 g, 28,8 mmol) e ácido 2-(clorometil)isonicotínico (4,93 g, 28,7 mmol) obtidos pelo método descrito no documento W003/043636 foram adicionados a esta e a mistura foi agitada, a 80 °C, de um dia para o outro. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, e água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados a esta. O sólido precipitado foi recolhido por precipitação e seco sob pressão reduzida. O sólido obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50) para dar 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (700 mg, 23%) como um sólido castanho pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,84-1,97 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,52 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,70 (dd,

$J = 5,1, 1,7 \text{ Hz, 1H}$), $7,79 \text{ (dd, } J = 3,6, 0,7 \text{ Hz, 1H)}$, $7,92\text{--}7,95 \text{ (m, 1H)}$, $8,79 \text{ (dd, } J = 5,1, 0,7 \text{ Hz, 1H)}$.

passo 2 2-(Clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropi-ran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (70,0 mg, 0,162 mmol) obtida no passo 1 foi dissolvida em acetonitrilo (2,0 mL), depois, morfolina (70,0 μL , 2,15 mmol) foi adicionada a esta, e a mistura foi agitada com aquecimento sob refluxo durante 1 h. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados a esta. A mistura foi extraída com acetato de etilo, e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (chloroform:metanol=95:5) e transformada novamente em pasta com hexano-acetato de etilo para dar o composto (II) (54,6 mg, 71%) como um sólido castanho pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): $1,80\text{--}2,01 \text{ (m, 4H)}$, $2,51\text{--}2,59 \text{ (m, 4H)}$, $3,10\text{--}3,24 \text{ (m, 1H)}$, $3,51 \text{ (ddd, } J = 3,0, 11,3, 11,3 \text{ Hz, 2H)}$, $3,75\text{--}3,82 \text{ (m, 6H)}$, $4,01\text{--}4,13 \text{ (m, 2H)}$, $6,59 \text{ (dd, } J = 1,8, 3,6 \text{ Hz, 1H)}$, $7,60 \text{ (dd, } J = 0,7, 1,8 \text{ Hz, 1H)}$, $7,69 \text{ (dd, } J = 1,8, 5,1 \text{ Hz, 1H)}$, $7,84 \text{ (dd, } J = 0,7, 3,6 \text{ Hz, 1H)}$, $7,93\text{--}7,95 \text{ (m, 1H)}$, $8,82 \text{ (dd, } J = 0,7, 5,1 \text{ Hz, 1H)}$. ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.

Exemplo de Referência 7

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-2-metoximetilpiridina-4-carboxamida (composto (IJ))

Sob arrefecimento com gelo, hidreto de sódio a 60% (10,0 mg, 0,250 mmol) foi dissolvido em DMF (1,0 mL), metanol (110 µL, 2,72 mmol) foi adicionado lentamente, gota a gota, a este e a mistura foi agitada, a 0 °C, durante 10 min. Em seguida, a 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (81,0 mg, 0,189 mmol) obtida no passo 1 do Exemplo de Referência 6, a qual foi dissolvida em DMF (1,0 mL), foi adicionada lentamente, gota a gota, a este, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente, durante 5 h. À mistura foram adicionados água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50), e recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto (IJ) (45,0 mg, 56%) como cristais brancos.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,52 (ddd, $J = 3,0, 11,2, 11,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,3, 5,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 10,41 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

Exemplo de Referência 8

2-Etoximetil-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (composto (IK))

Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 7, o composto (IK) (47,0 mg, 57%) foi obtido como cristais brancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,0 mg, 0,185 mmol) e etanol (200 μ L, 3,54 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,2, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,72 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,7, 5,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,95 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.

Exemplo de Referência 9

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-isopropoximetilpiridina-4-carboxamida (composto (IL))

Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 7, o composto (IL) (30,2 mg, 36%) foi obtido como cristais brancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,1 mg, 0,185 mmol) e 2-propanol (350 μ L, 4,60 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ_{ppm}): 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,8, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,78-3,86 (qq, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,5, 5,1$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 0,4, 3,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,79 (dd, $J = 0,4, 5,1$ Hz, 1H), 9,91 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

Exemplo de Referência 10

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]furo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (composto (IM))

A 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (125 mg, 0,450 mmol) descrita no documento WO2005/063743 foi dissolvida em DMF (2,2 mL), cloridrato de EDC (173 mg, 0,900 mmol), HOBt mono-hidratado (138 mg, 0,900 mmol) e ácido furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmol) obtidos no método descrito no documento Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 9355 (1994) foram adicionados a esta, e a mistura foi agitada, a 50 °C, durante 2 h, depois, a 70 °C, durante 1 h. À mistura foram adicionados cloridrato de EDC (173 mg, 0,900 mmol), HOBt mono-hidratado (138 mg, 0,900 mmol) e ácido furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmol) e a mistura foi agitada a 70 °C, durante 1,5 h. A mistura a água - uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (1:1) e o sólido precipitado foi recolhido por precipitação e seco. O sólido obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50) e recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto (IM) (81,2 mg, 43%).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , δppm): 1,56-1,77 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 0,9, 1,9$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

Exemplo de Referência 11

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (composto (IN))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IN) (125 mg, 58%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (154 mg, 0,553 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e cloridrato do ácido 2-piridilacético (196 mg, 1,13 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,78-1,95 (m, 4H), 3,01-3,21 (m, 1H), 3,47 (ddd, $J = 2,6, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J = 1,8, 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,09 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

Exemplo de Referência 12

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-6-metoxipiridina-3-carboxamida (composto (IO))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IO) (121 mg, 54%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (150 mg, 0,539 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido 6-metoxinicotínico (101 mg, 0,659 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,9, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,83 (dd, $J = 0,6, 3,5$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J = 0,6, 2,6$ Hz, 1H), 9,93 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

Exemplo de Referência 13

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]quinolina-3-carboxamida (composto (IP))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IP) (178 mg, 76%) foi obtido como cristais amarelo pálido a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (151 mg, 0,543 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido quinolina-3-carboxílico (142 mg, 0,820 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,52 (ddd, $J = 2,9, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 0,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,87-7,95 (m, 2H), 8,20 (dd, $J = 0,9, 8,4$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 10,55 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

Exemplo de Referência 14

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-5,6-dimetilpiridina-3-carboxamida (composto (IQ))

passo 1 5,6-Dimetilpiridina-3-carbonitrilo (502 mg, 3,79 mmol) obtido pelo método descrito em J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) foi suspenso em etanol aquoso a 70% (4,5 mL), hidróxido de sódio (444 mg, 11,1 mmol) foi adicionado a este, e a mistura foi agitada, com aquecimento sob refluxo, durante 3 h. A mistura foi arrefecida com gelo para 0 °C, e 6 mol/L de ácido clorídrico (1,9 mL) foram adicionados a este. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi suspenso em clorofórmio-metanol. O sal inorgânico foi removido por filtração, e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para dar ácido 5,6-dimetilpiridina-3-carboxílico (569 mg, 99%) como um sólido rosa pálido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , δppm): 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

passo 2 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IQ) (112 mg, 49%) foi obtido como

cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropirano-4-il-cetona (151 mg, 0,550 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido 5,6-dimetilpiridina-3-carboxílico (166 mg, 1,10 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ_{ppm}): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,9, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 2,0, 3,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Exemplo de Referência 15

5-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropirano-4-carbonil)thiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (composto (IR))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IR) (145 mg, 65%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropirano-4-il-cetona (151 mg, 0,543 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido 5-etilnicotínico (128 mg, 0,814 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ_{ppm}): 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,83-2,01 (m, 4H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,9, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,80 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,24 (brs, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Exemplo de Referência 16

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-
7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxamida
(composto (IS))

passo 1 Hidreto de sódio (2,06 g, 51,5 mmol) foi suspenso em éter dietílico (40 mL), e metanol (2,1 mL, 51,8 mmol) foi adicionado lentamente, a -5 °C, a este. À mistura foi adicionado etanol (6 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 5 min, e arrefecida para 0 °C. Uma mistura de tetra-hidro-4H-piran-4-ona (4,61 mL, 49,9 mmol) e formato de etilo (4,11 mL, 51,1 mmol) foi adicionada lentamente a esta. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h, e o produto resultante foi extraído com água (30 mL) (solução aquosa A).

Em seguida, uma solução aquosa de piperidina - ácido acético preparada dissolvendo ácido acético (1,5 mL) em água (3,5 mL) e adicionando piperidina (2,6 mL) a este, e 2-cianoacetamida (4,62 g, 54,9 mmol) foram adicionados à solução aquosa A mencionada acima, e a mistura foi agitada, com aquecimento sob refluxo, durante 4 h. À mistura foi adicionado ácido acético (3,6 mL) e, após arrefecimento a 0 °C, o sólido precipitado foi recolhido por precipitação para dar 2-oxo-1,5,7,8-tetra-hidro-2H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,72 g, 20%) como um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 2,89 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,59 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M-H}]^-175$.

passo 2 2-Oxo-1,5,7,8-tetra-hidro-2H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,50 g, 14,4 mmol) obtido no passo 1 foi dissolvido em cloreto de fosforilo (20 mL), e a mistura foi agitada com aquecimento sob refluxo, durante 4 h. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, e adicionada lentamente a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, a 0 °C, em seguida, a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50) para dar 2-cloro-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,85 g, 66%) como um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , spam): 3,07 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,75-4,76 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

passo 3 2-Cloro-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,77 g, 9,09 mmol) obtido no passo 2 foi dissolvido em etanol (30 mL), ácido acético (9 mL) e zinco (2,60 g) foram adicionados a este e a mistura foi agitada, com aquecimento sob refluxo, durante 4 h. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, depois filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de etilo=50:50) para dar

7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,06 g, 73%) como um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 3,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161.

passo 4 Do mesmo modo como no passo 1 do Exemplo de Referência 14, o ácido 7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (318 mg, 47%) foi obtido como um sólido branco a partir do 7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (609 mg, 3,80 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δppm): 2,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 178.

passo 5 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IS) (178 mg, 74%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (152 mg, 0,546 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e do ácido 7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (432 mg, 2,00 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,8, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 0,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,58 (s, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

Exemplo de Referência 17

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-
6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida
(composto (IT))

passo 1 6,7-Di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo (901 mg, 6,25 mmol) obtido pelo método descrito em J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) foi suspenso em 6 mol/L de ácido clorídrico (9 mL), e a mistura foi agitada com aquecimento sob refluxo durante 5 h. A mistura foi arrefecida com gelo para 0 °C, e o sólido precipitado foi recolhido por precipitação para dar cloridrato do ácido 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico (543 mg, 44%) como um sólido castanho pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δppm): 2,16 (tt, $J = 7,4, 7,8$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

passo 2 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IT) (134 mg, 58%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (152 mg, 0,546 mmol) descrita no documento W02005/063743 e do cloridrato do ácido 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico (165 mg, 0,827 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,78-2,01 (m, 4H), 2,16-2,28 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,0, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,00-4,10 (m,

2H), 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,87-8,91 (m, 1H), 10,20 (brs, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 424.

Exemplo de Referência 18

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-1H-indole-2-carboxamida (composto (IU))

Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 3, o composto (IU) (97,5 mg, 63%) foi obtido como cristais castanho pálido a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (102 mg, 0,366 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e ácido indole-2-carboxílico (350 mg, 2,17 mmol).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J = 2,7, 11,5, 11,5$ Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 0,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,83 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 9,21 (brs, 1H), 9,66 (brs, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 422.

Exemplo de Referência 19

6-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (composto (IV))

O composto (IE) (90,0 mg, 0,220 mmol) obtido no Exemplo de Referência 2 foi dissolvido em etanol (10 mL) sob uma atmosfera de árgon, carbono em paládio a 10% (10%-Pd/C; contendo água) (88,9 mg) foi adicionado a este, e mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro, sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia preparativa de camada fina (hexano:acetato de etilo=30:70) e recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto (IV) (70,0 mg, 77%) como cristais brancos.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ_{ppm}): 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,0, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,99-4,13 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,13 (brs, 1H).
ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Exemplo de Referência 20

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-6-propilpiridina-3-carboxamida (composto (IW))

passo 1 Do mesmo modo como no passo 1 do Exemplo de Referência 2, 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (327 mg, 37%) foi obtido como um óleo incolor transparente a partir de 6-cloronicotinato de metilo (862 mg, 6,48 mmol) e aliltributilestanho (2,20 mL, 7,09 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,97 (dd, $J = 1,7, 6,8$ Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,55 (dq, $J = 1,7, 15,7$ Hz, 1H), 6,92 (dq, $J = 6,8, 15,7$ Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 9,11 (dd, $J = 0,5, 2,2$ Hz, 1H).

passo 2 Do mesmo modo como no passo 2 do Exemplo de Referência 2, ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 84%) foi obtido como cristais branco leitoso a partir do 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (326 mg, 1,84 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δppm): 1,91 (dd, $J = 1,8, 6,8$ Hz, 3H), 6,58 (dq, $J = 1,8, 15,5$ Hz, 1H), 6,91 (dq, $J = 6,8, 15,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,5, 8,3$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1H), 8,95 (dd, $J = 0,5, 2,2$ Hz, 1H), 13,24 (brs, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.

passo 3 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-

carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 33%) foi obtida como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (257 mg, 0,908 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e do ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 1,26 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,82-1,96 (m, 4H), 2,01 (dd, $J = 1,4$, 6,8 Hz, 3H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,52 (ddd, $J = 3,0$, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8$, 15,5 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 0,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,4$, 8,3 Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 10,00 (brs, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

passo 4 Do mesmo modo como no Exemplo de Referência 19, o composto (IW) em epígrafe (96,0 mg, 76%) foi obtido como cristais brancos a partir da N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 0,296 mmol) obtida acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,75-1,97 (m, 6H), 2,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,1$, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,8$, 3,6 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,5$, 8,2 Hz, 1H), 9,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

Exemplo de Referência 21

N-[4-(2-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxamida (composto (IX))

passo 1 Do mesmo modo como no passo 1 do Exemplo de Referência 16, 2-oxo-1,5,7,8-tetra-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,06 g, 37%) foi obtido como um sólido amarelo pálido a partir de tetra-hidro-4H-tiopiran-4-ona (5,00 g, 43,0 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 2,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 13,4 (brs, 1H).

passo 2 Do mesmo modo como no passo 2 do Exemplo de Referência 16, 2-cloro-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 58%) foi obtido a partir do 2-oxo-1,5,7,8-tetra-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,78 g, 14,4 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 3,01 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,71 (s, 1H).

passo 3 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 16, 7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (804 mg, 55%) foi obtido a partir do 2-cloro-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 8,31 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 3,04 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

passo 4 Do mesmo modo como no passo 1 do Exemplo de Referência 17, cloridrato do ácido 7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (901 mg, 78%) foi obtido a partir do 7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (874 mg, 4,96 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δppm): 3,01 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 8,27-8,36 (m, 1H), 8,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 194.

passo 5 Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IX) (79,0 mg, 68%) foi obtido como cristais castanho pálido a partir da 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (70,7 mg, 0,254 mmol) descrita no documento WO2005/063743 e do cloridrato do ácido 7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (90,9 mg, 0,392 mmol) obtido acima.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,81-2,01 (m, 4H), 3,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,51 (ddd, $J = 2,9, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,03-4,10 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,95 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

Exemplo de Referência 22

5-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-metilpiridina-3-carboxamida (composto (IY))

passo 1 Do mesmo modo como no passo 2 do Exemplo de Referência 2, ácido 5-acetil-6-metilpiridina-3-carboxílico (462 mg, quantitativo) foi obtido como um sólido amarelo a partir do 5-acetil-6-metil-piridina-3-carboxilato de etilo (561 mg, 2,71 mmol) obtido pelo método descrito em Synthesis, vol. 5, p.400 (1986).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , δppm): 2,63 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 8,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

passo 2 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (71,2 mg, 0,256 mmol) descrita no documento W02005/063743 foi dissolvida em DMF (0,5 mL), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio (PyBOP) (262 mg, 0,510 mmol), diisopropiletilamina (DIPEA) (150 μL , 0,860 mmol) e o ácido 5-acetil-6-metilpiridina-3-carboxílico (93,2 mg, 0,520 mmol) obtido acima foram adicionados a esta, e a mistura foi agitada a, 80 °C, de um dia para o outro. A mistura foi deixada a arrefecer para a temperatura ambiente, água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados a esta e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:acetato de

etilo=50:50), e transformado novamente em pasta com etanol-água para dar o composto (IY) (87,4 mg, 77%) como um sólido amarelo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,81-2,01 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,9, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,03-4,10 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 0,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 0,6, 3,5$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

Exemplo de Referência 23

5-Etil-N-[4-(3-furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (composto (IZ))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IZ) (177 mg, 79%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(3-furil)tiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (151 mg, 0,541 mmol) obtida pelo método descrito no documento WO2005/063743 e ácido 5-etilnicotínico (249 mg, 1,64 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 2,8, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,63 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,71-8,76 (m, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Exemplo de Referência 24

N-[4-(3-Furil)-5-(tetra-hidropiran-4-carbonil)thiazol-2-il]-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida (composto (IAA))

Do mesmo modo como no passo 3 do Exemplo de Referência 2, o composto (IAA) (71.1 mg, 39%) foi obtido como cristais brancos a partir da 2-amino-4-(3-furil)thiazol-5-il-tetra-hidropiran-4-il-cetona (120 mg, 0,432 mmol) e cloridrato do ácido 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico (172 mg, 0,870 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , δppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 5H), 3,52 (ddd, $J = 2,9, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 0,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,68-8,70 (m, 1H), 8,95-8,97 (m, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

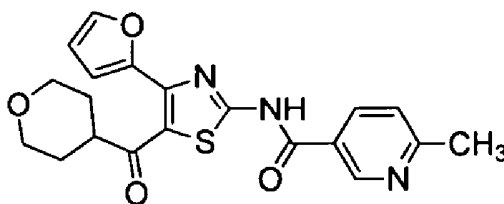
Aplicabilidade industrial

A presente invenção pode ser utilizada para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade, tais como distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular, distúrbio de ansiedade generalizado ou semelhantes.

Lisboa, 21 de setembro de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de tiazole representado pela fórmula (IC)



(IC)

- ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.
2. Derivado de tiazole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, para utilização no tratamento e/ou profilaxia do distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de stress pós-traumático, fobia particular e distúrbio de ansiedade generalizado.
 3. Utilização do derivado de tiazole descrito na reivindicação 1 ou o seu sal farmacêuticamente aceitável, para a produção de um agente para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio de ansiedade.
 4. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o distúrbio de ansiedade é distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia social, distúrbio de

stress pós-traumático, fobia particular ou distúrbio de
ansiedade generalizado.

Lisboa, 21 de setembro de 2017