

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

(21) **PI0706621-0 A2**



(22) Data de Depósito: 11/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 417/04
C07D 417/14
C07D 513/04
C07D 471/04
C07D 277/54
C07D 495/04
C07D 277/42
A61K 31/427
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO MEDIADO POR QUINASE EM UM MAMÍFERO E PARA TRATAR UM DISTÚRBIO RELACIONADO COM A PROLIFERAÇÃO EM UM MAMÍFERO, E , USO DO COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2006 US 60/759,546

(73) Titular(es): AMGEN INC.

(72) Inventor(es): Aiwe Li , Andrew Tasker, Celia Dominguez, Chester Chenguang Yuan , Christopher H. Fotsch, George Erich Wohlhieter , Guomin Yao , James Thomas Rider, John Gordon Allen, Kurt E. Weiler , Matthew Lee, Matthew Paul Bourbeau, Nianhe Han, Qingping Zeng, Qingyian Liu, Seifu Tadesse, Vellarkad Narayana Viswanadhan, Xianghong Wang, Xin Huang

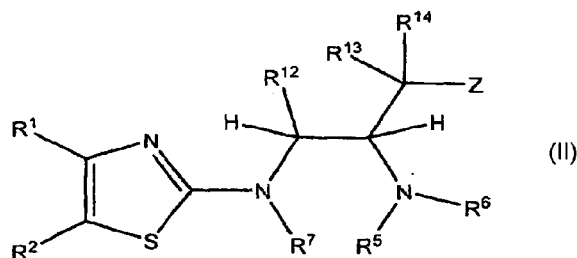
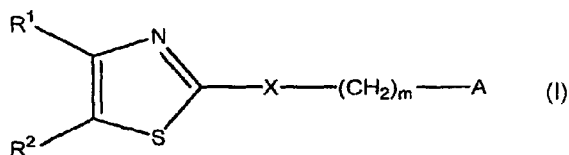
(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007000871 de 11/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084391 de 26/07/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO MEDIADO POR QUINASE EM UM MAMÍFERO E PARA TRATAR UM DISTÚRBIO RELACIONADO COM A PROLIFERAÇÃO EM UM MAMÍFERO, E, USO DO COMPOSTO. A invenção diz respeito a compostos de tiazol da Fórmula (I) e Fórmula (II) e composições destes úteis para tratar doenças mediadas por quinase de proteína B (PKB) onde as variáveis têm as definições aqui

fornecidas. A invenção também diz respeito ao uso terapêutico de tais compostos de tiazol e composições destes no tratamento de estados de doença associados com o crescimento celular anormal, câncer, inflamação, e distúrbios metabólicos.



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO MEDIADO POR QUINASE EM UM MAMÍFERO E PARA TRATAR UM DISTÚRBIO RELACIONADO COM A PROLIFERAÇÃO EM UM MAMÍFERO, E, USO DO COMPOSTO”

5 REFERÊNCIAS CRUZADAS AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº 60/759.546, depositado em 18 de janeiro de 2006, que é por meio deste incorporado por referência em sua totalidade e para todos propósitos como se aqui totalmente apresentada.

10 CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a compostos de tiazol úteis para tratar doenças mediadas pela quinase de proteína B (PKB). A invenção também diz respeito ao uso terapêutico de tais compostos de tiazol e composições destes no tratamento de estados de doença associados com o crescimento celular anormal, câncer, inflamação e distúrbios metabólicos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As proteínas quinases representam uma família grande de proteínas que desempenham um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares, mantendo o controle sobre a função celular.

20 Uma lista parcial de tais quinases inclui abl, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDKS, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF IR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFRS, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK3a, GSK313, Hck, IGFIR, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK,

25 MK2, ‘ASK], p38, PDGFR, PIK, PKB, PKA, PIM1, PIM2, PRAK, PRK2, PKC, PYK2, P70S6, ROCK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes e Zap70. A inibição de tais quinases tem se tornado um método terapêutico importante.

AKT (também conhecido como proteína quinase B (PKB) ou RAC-PK), incluindo três isoformas AKT1/PKBa/RAC-PKa, AKT2/

PKBa/RAC-PKI3, AKT3/PKBy/RACPKy, foi identificado como um serina/treonina proteína quinase. Testa *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 10983-10985; Brazila *et al.*, Trends Biochem Sci., 2001, 11, 657-64; Lawlor *et al.*, Cell Sci., 2001, 114, 2903-2910; Cheng, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 9267-9271; Brodbeck, *et al.*, Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136. PKB medeia muitos dos efeitos de IGF-1 e outros fatores de crescimento no desenvolvimento de tumor e inibição de apoptose. Nicholson, *et al.*, Cell. Signal., 2002, 14, 381-395. PKB desempenha um papel importante na proliferação celular, apoptose e resposta à insulina. Por estas razões, a modulação de PKBs é de interesse no tratamento da tumorigênese, proliferação celular anormal e diabetes.

A estrutura molecular das PKBs compreendem um sítio regulatório próximo ao término carboxi do polipeptídeo, um domínio catalítico com uma alça de ativação tendo uma treonina e um domínio de homologia de plectrina de terminal amino. O domínio de homologia permite a ancoragem da enzima à membrana celular através da interação com fosfolipídeos, que deflagra a ativação das PKBs. O papel do domínio de homologia de plectrina requer a fosforilação de fosfatidilinositol na posição D-3 por intermédio da fosfatidilinositol 3-quinase PI3K, uma proteína de domínio SH2 que associa com tirosinas quinases receptoras ativadas, particularmente IGF-1R. Em particular, fosfoinosito1-3-quinase, quando ativada pela tirosina quinase receptora, catalisa a síntese de fosfoinosito1-3,4-difosfato e fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. O domínio de homologia de plectrina liga 3-fosfoinositidas, que são sintetizada pela PI3K na estimulação pelos fatores de crescimento tais como o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), fator de crescimento de nervo (NGF) e fator de crescimento equivalente à insulina (IGF-1). Kulik *et al.*, Mol. Cell. 1997, 17, 1595-1606; Hemmings, Science, 1997, 275, 628-630; Datta, *et al.* Gene Dev., 1999, 13, 2905-2927. A ligação de lipídeo ao domínio de homologia de plectrina

promove a translocalização de PKB à membrana plasmática. Outra ativação de PKB ocorre pela fosforilação por uma outra proteína quinase, PDK1 em Thr308, Thr309 e Thr305 para as isoformas PKB α e γ , respectivamente. Uma terceira etapa de ativação é catalisada por uma quinase que fosforila Ser473, Ser474 ou Ser472 nas caudas de terminal C de PKB α , β e γ respectivamente. A atividade de Ser473 quinase foi identificado estar associada com a membrana plasmática e não é devido à atividade de PKB e PDK1 quinases. Hill *et al.*, Current Biology, 2002, 12, 1251-1255; Hresko *et al.*, J. Biol. Chem., 2003, 278, 21615-21622. O processo produz a forma totalmente ativada de PKB.

A ativação de PKB também pode ocorrer pela inibição da fosfatase específica de D-3 fosfoinositida, PTEN, que é uma fosfatase de dedo de FYVE associada com a membrana habitualmente inativada em muitos cânceres devido à alteração genética, incluindo câncer da próstata. Besson, *et al.*, Eur. J. Biochem., 1999, 263, 605-611; Li, *et al.*, Cancer Res., 1997, 57, 2124-2129.

O domínio catalítico de PKB é responsável pela fosforilação da serina ou treonina na proteína alvo.

Uma vez que a PKB ativada medeia diversas funções celulares incluindo a proliferação, crescimento celular e promoção de sobrevivência. A transferência de gene akt intracoronária, mediada por adenovírus no coração limita o tamanho do infarte a seguir da lesão de isquemia-reperfusão *in vivo*. Miao *et al.*, J. Mol. Cell. Cardiol., 2000, 32, 2397-2402. A função antiapoptótica de PKB é reportada ser mediada pela sua capacidade para fosforilar as moléculas regulatórias da apoptose incluindo BAD, caspase 9, IKK- e o fator transcricional cabeça de garfo FKIIRL1. Datta *et al.*, em 2905. A sinalização de PKB também está implicada na regulação fisiológica do tamanho de órgão (Verdu, *et al.*, Nat. Cell Biol., 1999, 1, 500-506), homeostase de glicose (Czech, *et al.*, J. Biol. Chem., 1999, 274, 1865-1868),

tonus vasomotor (Luo, *et al.* Clin. Invest. 1999, 106, 493-499) e angiogênese (Kureishi, *et al.*, Nat. Med., 2000, 6, 1004-1010).

As manifestações da regulação de PKB alteradas aparecem tanto na lesão quanto na doença, o papel mais importante estando no câncer.

5 A atividade de PKB quinase é constitutivamente ativada em tumores com mutação PTEN, a mutação e super expressão de PI 3-quinase e a super expressão de tirosina quinase receptora. PKB também é um mediador de funções de célula normal em resposta à sinalização do fator de crescimento. A expressão do gene PKB foi descoberta ser amplificada em 15% de casos de
10 carcinoma ovariano humano. Cheng, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 9267-9271. PKB também foi descoberto ser super expressado em 12% de cânceres pancreáticos. Cheng, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1996, 93, 3636-3641. Em particular, PKB é super-expressada em 12% de carcinomas ovarianos e em 50% de tumores não diferenciados, sugerindo que
15 a PKB pode ser associada com a agressividade de tumor. Bellacosa, *et al.*, Int. J. Cancer, 1995, 64, 280-285. PKB também é um mediador de funções de célula normal. Khwaja, Nature, 1999, 401, 33-34; Yuan, *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 2324-2330; Namikawa, *et al.*, J Neurosci., 2000, 20, 2875-2886.

A elucidação do papel da PKB no aumento do crescimento e
20 inibição da apoptose é complicada pelos muitos substratos de proteína de PKB, incluindo BAD, Cabeça de garfo (família FOXO), GSK3, Tuberina (TSC2), p27 Kipl, p21Cipl/WAF I, Raf, Caspase-9 e Mdm2. Lin, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2001, 98, 7200-7205; Blume-Jensen, *et al.*, Nature 2001, 411, 355-365; Vivanco, *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 2002, 2, 489-501.

25 As várias PKBs variam em sua abundância em tipos de célula de mamífero diferentes. Por exemplo, PKB13 é especialmente abundante em tecidos altamente responsivo à insulina, incluindo a gordura marrom; PKBa é amplamente expressada na maioria dos tecidos; e PKB-γ é mais abundante no cérebro e testículo.

A modulação de PKB pelas moléculas pequenas pode ser obtida pela identificação de compostos que se ligam e ativam ou inibem uma ou mais PKBs. Cao *et al.* no Pedido dos Estados Unidos Nº 2004/0122016, publicado em junho de 2004, divulga certos derivados de tiofeno e análogos de tiofeno como inibidores das proteína quinases. Em particular, a descrição trata composições eficazes como inibidores da proteína serina/treonina quinase que forma espiral espiralada associada com Rho (ROCK), regulada pelo sinal extracelular de sinal (ERIC), glicogênio sintase quinase (GSK) e membros da subfamília de proteína quinases. Id. em 4. A subfamília AGC de quinases inclui proteína quinase A (PKA), PDK, p70s6K_1, p70s6K_2 e PKB. Id.

A triciribina foi reportada inibir o crescimento celular em células que super expressam PKBf3, células transformadas e foi eficaz em uma concentração de 50 nM. Yang *et al.*, Cancer Res., 2004, 64, 4394-4399.

Em outras palavras, a Patente U.S. Nº 5.232.921, publicada em 3 de agosto de 1993, divulga derivados de tiazol que são ativos no sistema colinérgico. A patente não trata da modulação de PKB.

A Publicação de Patente U.S. Nº US 2005/0004134, publicada em 6 de janeiro de 2005, divulga certos derivados de tiazol, um método de obtê-los e composições farmacêuticas que os contenham. Os derivados são descritos como antagonistas de adenosina úteis na prevenção e/ou tratamento de distúrbios cardíacos e circulatórios, distúrbios degenerativos do sistema nervoso central, distúrbios respiratórios e muitas doenças para as quais o tratamento diurético é adequado.

Os derivados de tiazol foram sintetizados e usados no tratamento de condições aliviadas pelo antagonismo de um receptor de 5-HT2b na Publicação Internacional Nº WO 03/068227. As aminopirimidinas também foram fabricadas e testadas como fungicidas na Publicação de Patente U.S. Nº US 2005/0038059, publicada em Fevereiro de 2005.

Derivados de tiazol também foram sintetizados por Sanner *et al.* e indicados terem atividade inibidora cdk5, cdk2 e GSK-3. Publicação de Patente U.S. Nº US 2003/0078252, publicada em 24 de abril de 2003.

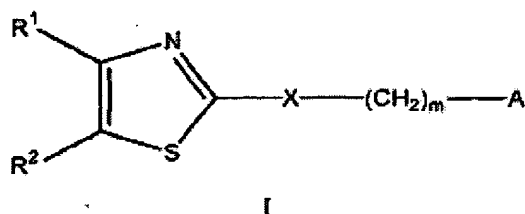
Os compostos de tiadiazol úteis para tratar doenças mediadas pela PKB são divulgadas na WO 2006/044860, publicada em 27 de abril de 2006 e na Publicação de Patente U.S. Nº US 2006/ 0154961, publicada em 13 de julho de 2006.

Uma necessidade existe quanto a novos compostos que podem ser usados para modular PKB e podem ser usados para tratar várias condições de doença associadas com PKB.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

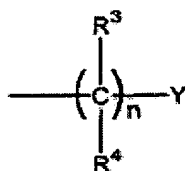
Esta invenção abrange novos compostos úteis para tratar doenças ou condições mediadas por PKB. A invenção também abrange o uso terapêutico de tais compostos e composições deste no tratamento de estados de doença associados com o crescimento celular anormal, tal como câncer ou estados metabólicos de doença, tais como diabetes ou inflamação. A invenção fornece ainda composições farmacêuticas que incluem os compostos da invenção e o uso de compostos na preparação de medicamentos para tratar várias condições e estados de doença.

Em um aspecto a invenção compreende um composto da Fórmula



em que:

A é



ou arila;

Y é $-N(R^5)R^6$ ou $-OR^6$;

X é O, S ou $-N(R^7)$;

R^1 é R^8 , $-C(R^{11})N(H)R^8$, $-CHR^{11}-OR^8$, alquinila C_2-C_6 ,

5 hidroxialquinila C_2-C_6 , ou $C=N$;

R^2 é arila ou heteroarila;

R^3 é $-H$, alquila C_1-C_6 que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, $-(CR^9R^{10})_t(arila)$, $-(CR^9R^{10})_t(heteroarila)$, $-(CR^9R^{10})_t(cicloalquila)$, ou $-(CR^9R^{10})_t(heterociclila)$;

10 R^4 é alquila C_1-C_6 que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, $-(CR^9R^{10})_t(arila)$, $-(CR^9R^{10})_t(heteroarila)$, $-(CR^9R^{10})_t(cicloalquila)$ ou $-(CR^9R^{10})_t(heterociclila)$,

ou R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual estão ambos ligados, ligam-se para formar um heterocíclico C_3-C_{10} ou sistema de
15 anel carbocíclico,

ou R^4 e R^7 ligam-se para formar um anel heterocíclico C_3-C_{10} ;

R^5 é $-H$, alquila C_1-C_8 , $-C(O)(CR^9R^{10})_tN(R^7)_2$, $-C(O)(CR^9R^{10})_t$, $-C(O)_2(CR^9R^{10})_t$, $-(CR^9R^{10})_t(arila)$, $-(CR^9R^{10})_t(heteroarila)$, $-(CR^9R^{10})_t(cicloalquila)$ ou $-(CR^9R^{10})_t(heterociclila)$,

20 ou R^4 e R^5 ligam-se para formar um anel heterocíclico C_3-C_{10} ;

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de $-H$, alquila C_1-C_8 , $-(alquila C_1-C_6) arila$ ou $-C(O)(alquila C_1-C_6)$ ou R^6 e R^7 , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros, ou

25 R^5 e R^6 , juntos com o átomo de nitrogênio aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros ou heteroarila;

R^8 é $-H$, alquila C_1-C_6 , $-(alquila C_1-C_6) arila$, arila ou heteroarila; e

R^9 , R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de -H, alquila C_1-C_6 ou arila;

em que n é um número inteiro de 1 até 6; m é um número inteiro de 0 a 2; e cada t é independentemente um número inteiro de 0 a 3;

5 em que cada uma das porções alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila acima e anéis heterocíclicos e carbocíclicos são opcional e independentemente substituídos por 13 substituintes selecionados de

amino,

10 arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituídos por 1 a 5 substituintes selecionados de

alcóxi C_1-C_6 ,

alquila C_1-C_6 opcionalmente substituídos por halo,

arila,

15 halo,

hidroxila,

heteroarila,

hidroxialquila C_1-C_6 , ou

-NHS(O)₂-(alquila C_1-C_6);

20 alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , hidroxialquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 amino, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6 , em que cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,

ciano,

halo,

25 hidroxila,

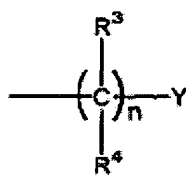
nitro, ou

-O-arila;

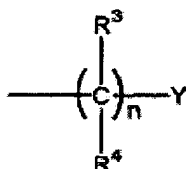
ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma forma de realização, a invenção compreende um

composto da Fórmula I, em que A é

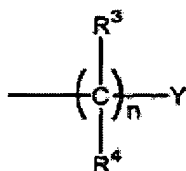


Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



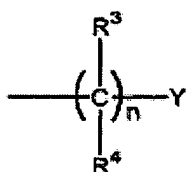
e m, n e t são 1.

- 5 Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



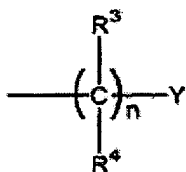
e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶) e m, n e t são 1.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



- 10 e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila, R³ é -H, R⁴ é -(CR⁹R¹⁰)_t(arila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila), m, n e t são 1, R⁵, R⁶ e R⁷ são -H e R⁹ e R¹⁰ são independentemente selecionados de H ou alquila C₁-C₃.

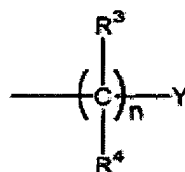
Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



- 15 e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -(CR⁹R¹⁰)_t(arila monocíclico) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila bicíclico), m, n e t são

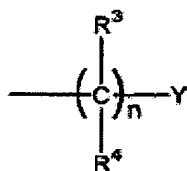
1 e R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -
 5 (CR⁹R¹⁰), (arila monocíclico) ou -(CR⁹R¹⁰), (heteroarila bicíclico), m, n e t são
 1 e R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H, em que o grupo de heteroarila bicíclico de R² é
 isoquinolinila, 1H-indazolila, tiazolopiridinila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila,
 ftalazinila, indolin-2-onila, 3,4-diidro-quinolin-2(1H)-onila,
 benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazol-2(3H)-onila, benzo[d]imidazol-2(3H)-
 10 onila ou 1,6-naftiridinila; e o grupo arila monocíclico de R⁴ é fenila,
 clorofenila, (trifluorometil)fenila ou (alcóxi-fenila (C₁-C₆) ou o grupo de
 heteroarila bicíclico de R⁴ é 1H-indolila. Em algumas formas de realização, o
 grupo de heteroarila bicíclico de R² é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-
 15 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-6-ila, 3-amino-1H-indazol-5-ila, 3-amino-
 1H-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metilamino-1H-
 indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]tiazol-
 2(3H)-on-6-ila, 1-hidroxiftalazin-6-ila, ftalazin-6-ila, indolin-2-on-5-ila, 3-
 metilindolin-2-on-5-ila, 3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3-(1H-
 imidazol-5-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ila, 3,4-
 20 diidroquinolin-2(1H)-on-6-ila, benzo[d]isoxazol-5-ila, 3-aminobenzo -
 [d]isoxazol-5-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila, 1-metil-1H-benzo[d]-
 imidazol-2(31-1)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila. Em algumas formas de
 realização, o grupo arila monocíclico de R⁴ é fenila, 3-clorofenila, 4-
 clorofenila, 4-metoxifenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-(trifluorometil)-fenila
 25 ou o grupo de heteroarila bicíclico de R⁴ é 1H-indol-3-ila.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -
(CR⁹R¹⁰), (arila monocíclico), m, n e t são 1 e R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H, em
que o grupo de heteroarila bicíclico de R² é isoquinolin-6-ila, 3-
aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila,
5 tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila e o
grupo arila monocíclico de R⁴ é 4-clorofenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-
(trifluorometil)fenila.

Em outras formas de realização, a invenção compreende um
composto da Fórmula I tendo qualquer uma das características de qualquer
10 uma das formas de realização descritas acima em que R¹ é -H, -CH₃, -
CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -
CH₂N(H)CH₃, CH(CH₃)OCH₃, furanila, fenila, piridila ou C≡N. Em algumas
de tais formas de realização, R¹ é -H, -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -
CH₂OH ou furan-2-ila. Em outras formas de realização, R¹ é -CH₃, -CH₂CH₃,
15 -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃,
CH(CH₃)OCH₃, furanila, fenila, piridila ou -C≡N. Em algumas de tais formas
de realização, R¹ é -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH ou furan-2-
ila. Em outras formas de realização, R¹ é -(alquila C₁-C₆), -(alquila C₁-C₆)
arila, arila, heteroarila, -CHR¹¹-O-R-, ou -C≡N. Em algumas de tais formas de
20 realização, R¹ é -(alquila C₁-C₆), arila, heteroarila, -CHR¹¹-N(H)-, -CHR¹¹-O-
R⁸ ou -C≡N. Ainda em uma outra de tais formas de realização R¹ é -(alquila
C₁-C₆), heteroarila ou -CHR¹¹-O-R⁸.

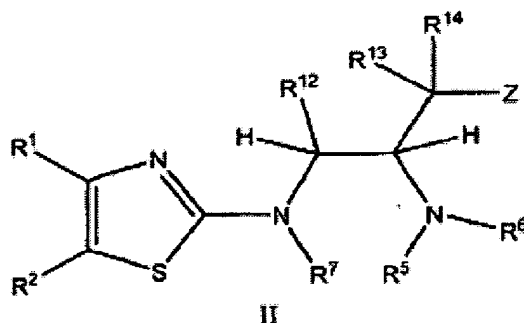
Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um
composto da Fórmula I, em que A é arila, X é -N(R⁷), R² é heteroarila e m é
25 1.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um
composto da Fórmula I, em que A é arila, X é -N(R⁷), R² é um heteroarila

bicíclico, m é 1 e R^7 é -H.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é um arila monocíclico, X é -N(R^7), R^1 é -H, R^2 é tiazolopiridin-2-ila, m é 1 e R^7 é -H.

5 Em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da Fórmula II



em que:

R^1 é -H, halo, -OR⁸, alquila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, -
 10 (haloalquila C₁-C₆)-O-R⁸, -(alquenila C₂-C₆)-O-R⁸, -(alquila C₁-C₆ON(R^7)₂), -
 (alquila C₁-C₆) arila, -C(O)R⁸, -C(O)O-R⁸, -C(O)N(R^7)₂, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -
 CHR¹¹-O-R⁸, alquinila C₂-C₆, (alquinila C₂-C₆)-O-R⁸,

-(alquinila C₂-C₆) (cicloalquila C₃-C₈), -(alquinila C₂-C₆)
 (cicloalquenila C₅-C₈), -(alquinila C₂-C₆)-N(R^7)S(O)₂-R⁸, arila, heteroarila,
 cicloalquila ou heterociclila;

15 R^2 é um sistema de anel carbocíclico ou é um sistema de anel heterocíclico;

R^5 é -H, alquila C₁-C₈, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tN(R^7)₂, -
 C(O)(CR⁹R¹⁰)_t, -C(O)₂(CR⁹R¹⁰)_t, -(CR⁹R¹⁰)_t(arila), -(CR⁹R¹⁰)_t(hetero-arila), -
 (CR⁹R¹⁰)_t(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heterociclila);

20 R^6 e R^7 , em cada caso, são independentemente selecionados de -H, alquila C₁-C₈, -(alquila C₁-C₆) arila ou -C(O)(alquila C₁-C₆);

R^8 é selecionado de -H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, -
 (alquila C₁-C₆) arila, arila, heteroarila, hidroxialquila C₁-C₆ ou -(alquila C₁-
 C₆)-O-(alquila C₁-C₆), cicloalquila ou heterociclila;

R^9 e R^{10} , em cada caso e R^{11} são independentemente selecionados de -H, alquila C_1-C_6 ou arila;

R^{12} é -H, $-OR^8$, $-O-(alquila\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , $-(alquila\ C_1-C_6)-O-R^8$ ou $-(alquila\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

5 R^{13} é -H ou alquila C_1-C_6 ;

R^{14} é -H, $-OR^8$, $-O-(alquila\ C_1-C_6)-O-R^8$, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , $-(alquila\ C_1-C_6)-O-R^8$ ou $-(alquila\ C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$;

cada t é independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3; e

Z é arila ou heteroarila;

10 em que cada uma das porções alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila acima e anéis heterocíclicos e carbocíclicos são opcional e independentemente substituídos por 13 substituintes selecionados de

amino,

15 arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituídos por 1 a 5 substituintes selecionados de

alcóxi C_1-C_6 ,

alquila C_1-C_6 opcionalmente substituídos por halo,

arila,

20 halo,

hidroxila,

heteroarila,

hidroxialquila C_1-C_6 , ou

$-NHS(O)_2-(alquila\ C_1-C_6)$;

25 alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , hidroxialquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , haloalcóxi C_1-C_6 , hidroxialcóxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 amino, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6 , em que cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,

ciano,

halo,

hidroxila,

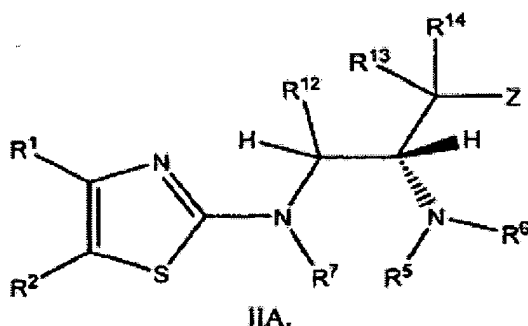
nitro,

oxo,

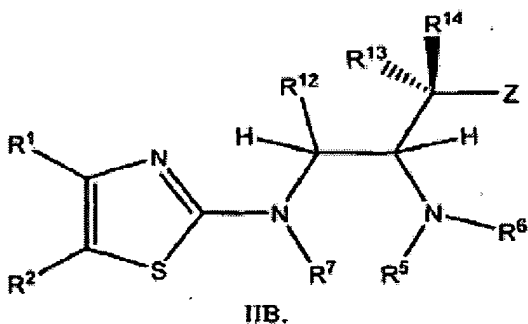
- 5 -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆) arila, -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆),
 -N(alquila C₁-C₆)(CO)-O-(alquila C₁-C₆) arila, -N(alquila C₁-C₆)(CO)-O-
 (alquila C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquila C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-
 (alquila C₁-C₆), -C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-
 C₆)₂, -(alquenila C₂-C₄) heterociclila ou -(alquenila C₂-C₄) cicloalquila, ou
 10 -O-arila;

ou um sal, hidrato, estereoisômero ou mistura deste
 farmaceuticamente aceitável.

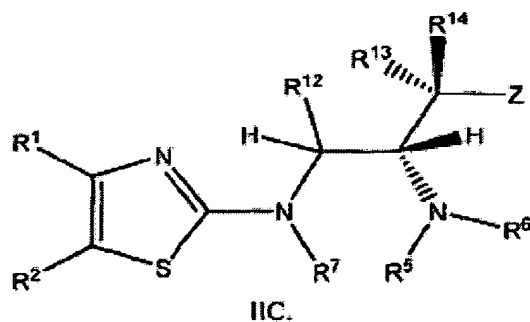
Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II
 tem a Fórmula IIA



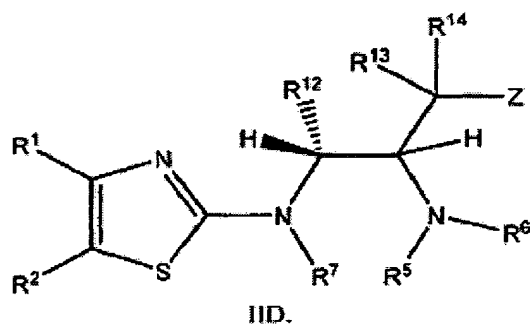
- 15 Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II
 tem a Fórmula IIB



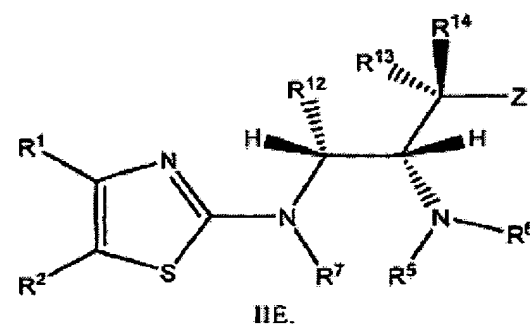
Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II
 tem a Fórmula IIC



Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IID



Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIE



5 Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^1 é -H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{12} é -H ou alquila C_1 - C_6 . Em algumas tais formas de realização, R^{12} é -H ou metila.

10 Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{13} é H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{14} é -H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula 11,

R^{14} é $-OR^8$, $-O-(\text{alquila } C_1-C_6)-O-R^8$, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , $-(\text{alquila } C_1-C_6)-O-R^8$ ou $-(\text{alquila } C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{14} é selecionado de -H, metila, etila, propila, etenila, propenila, hidroximetila, metoximetila, 5 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{alquila } C_1-C_6)$, 1-hidróxi-etila, ou metoximetóxi.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, Z é selecionado de fenila opcionalmente substituído, indolila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, piridila opcionalmente substituído ou tiofenila opcionalmente substituído. Em algumas de tais formas de realização, Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila ou tiofenila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de -Cl, -F, 10 $-\text{CF}_3$, -OH, $-\text{O}-(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-\text{O}-(\text{alquila } C_1-C_6)-\text{Cl}$, $-\text{O}-(\text{alquila } C_1-C_6)-\text{OH}$, alquila C_1-C_6 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}(\text{CO})-\text{O}-(\text{alquila } C_1-C_6)$ arila ou $-\text{NH}(\text{CO})-\text{O}-(\text{alquila } C_1-C_6)$. 15

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila, tiofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila, 3-clorofenila, 3-trifluorometilfenila, 4-metoxifenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-(3-cloropropóxi)fenila, 4-(3-hidroxipropóxi)fenila, 3,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-metilfenila, 3,4-difluorofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3,5-difluorofenila, 6-trifluorometilpiridin-3-ila, 5-metóxi-6-trifluorometilpiridin-3-ila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-trifluorometoxifenila, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenila, 4-hidroxifenila, 3-metóxi-4-trifluorometilfenila, 3-hidróxi-4-trifluorometilfenila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 3-fluoro-4-hidroxifenila ou um fenila substituídos na posição 4 com $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2$ -fenila. 20 25

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^7 é H. Em algumas de tais formas de realização, R^5 e R^6 são ambos H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II,

R^5 e R^6 são ambos H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{12} é -H ou alquila C_1-C_6 , R^{13} é -H e R^{14} é -H, -OR⁸, -O-(alquila C_1-C_6)-O-R⁸, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , (alquila C_1-C_6)-O-R⁸ ou -(alquila C_1-C_6)-O-C(O)-R⁸. Em algumas de tais formas de realização, R^{14} é OR⁸, -O-(alquila C_1-C_6)-O-R⁸, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , -(alquila C_1-C_6)-O-R⁸ ou -(alquila C_1-C_6)-O-C(O)-R⁸. Em outras tais formas de realização, R^5 , R^6 e R^7 são todos H.

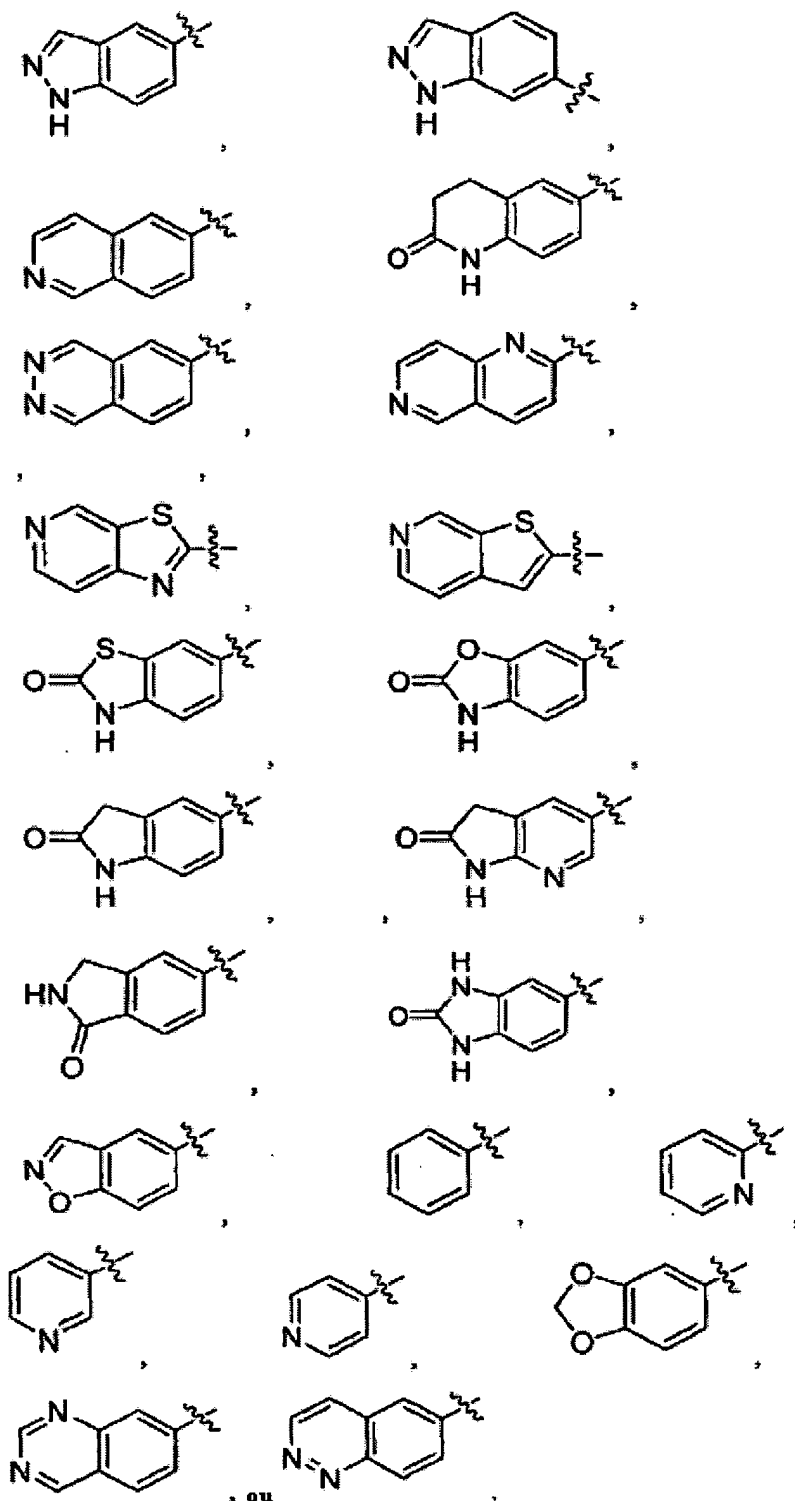
Em algumas formas de realização do composto da Fórmula H, o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 inclui pelo menos um anel aromático.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^2 é selecionado de fenila opcionalmente substituído, piridila, indazolila, isoquinolinila, tiazolopiridinila, benzotiazolonila, diidro-quinolinonila, benzoisoxazolila, benzooxazonila, indolinonila, benzo-imidazonila, ftalazinila, naftiridinila, tienopiridinila, benzodioxolila, isoindolinonila, quinazolinila ou cinolinila. Em outras formas de realização, R^2 é selecionado de isoquinolinila, 7H-indazolila, tiazolopiridinila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, ftalazinila, indolin-2-onila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-onila, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazol-2(3H)-onila, benzo[d]imidazol-2(3H)-onila, 1,6-naftiridinila, quinazolin-7-ila ou cinolin-6-ila. Em outras formas de realização, R^2 é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-6-ila, 3-amino-1H-indazol-5-ila, 3-amino-1H-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metilamino-1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzorditiazol-2(3H)-on-6-ila, 1-hidroxi-ftalazin-6-ila, ftalazin-6-ila, indolin-2-on-5-ila, 3-metilindolin-2-on-5-ila, 3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3-(1H-imidazol-5-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-on-6-ila, benzo[d]isoxazol-5-ila, 3-

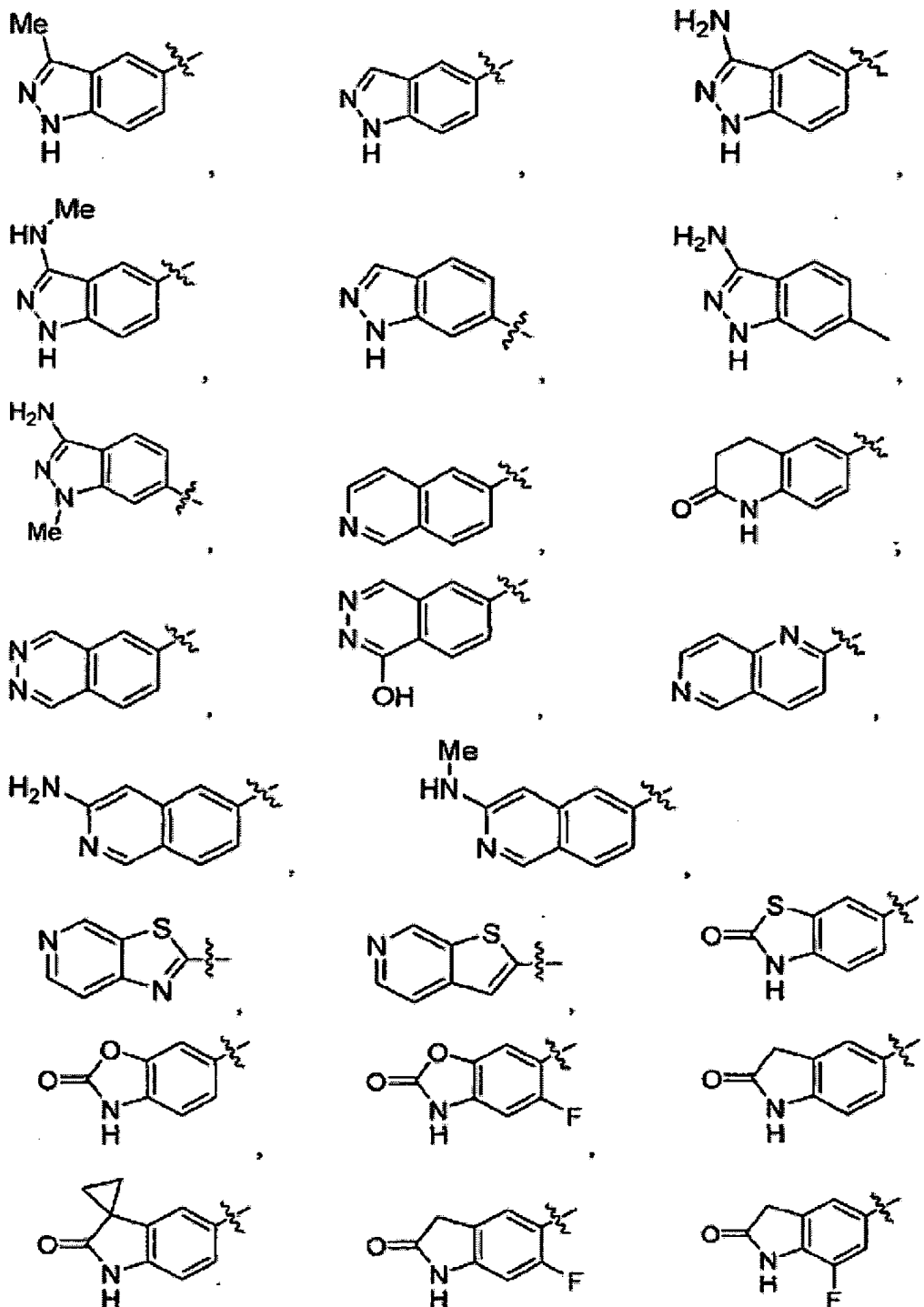
aminobenzo[d]isoxazol-5-ila, benzo[d]-oxazol-2(3H)-on-6-ila, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ila, 1,6-naftiridin-2-ila, quinazolin-7-ila ou cinolin-6-ila.

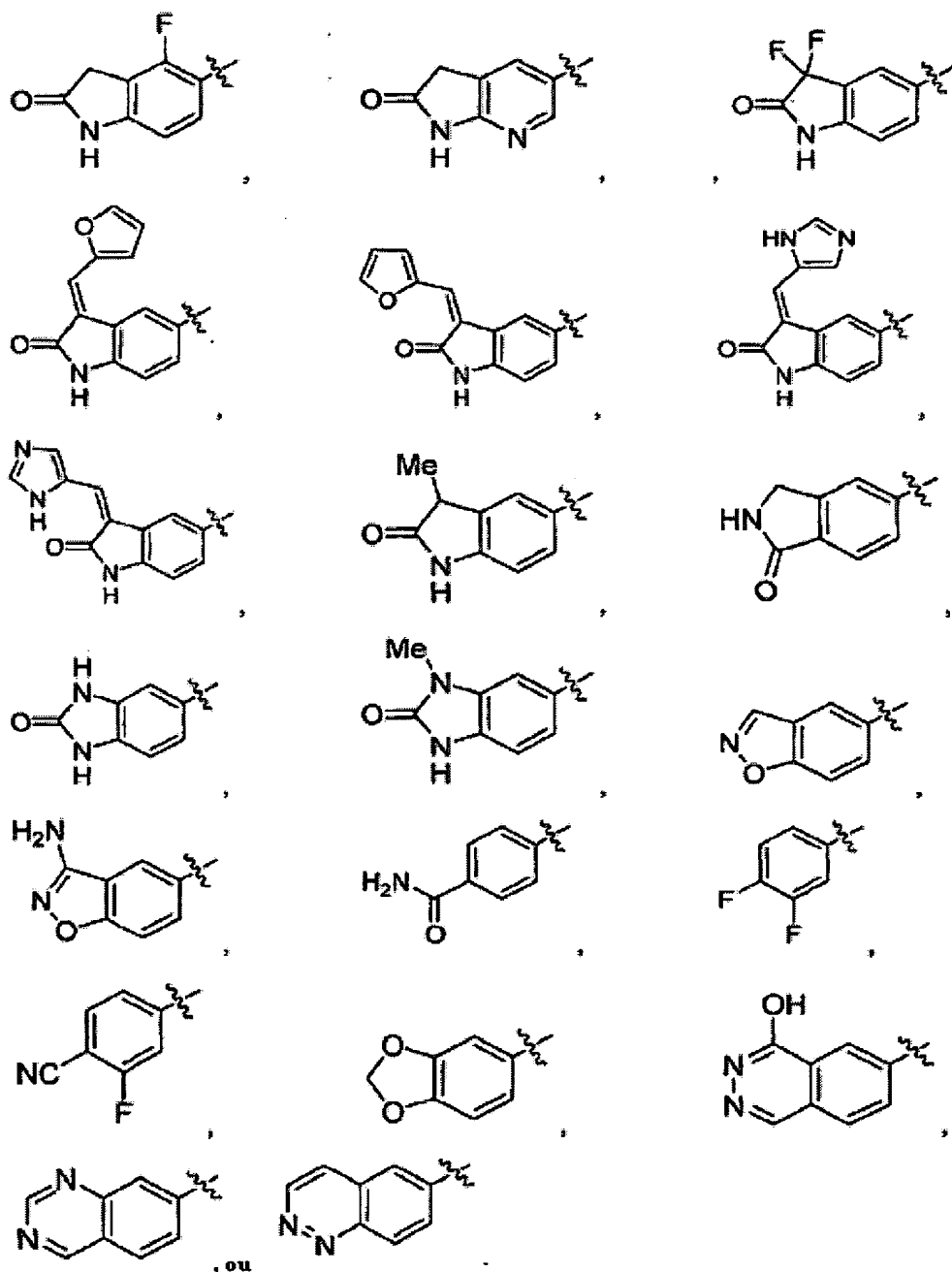
Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II,

- 5 R^2 é selecionado de um dos seguintes grupos que podem ser opcionalmente substituídos e onde a linha ondulada indica o ponto de ligação para o tiazol.

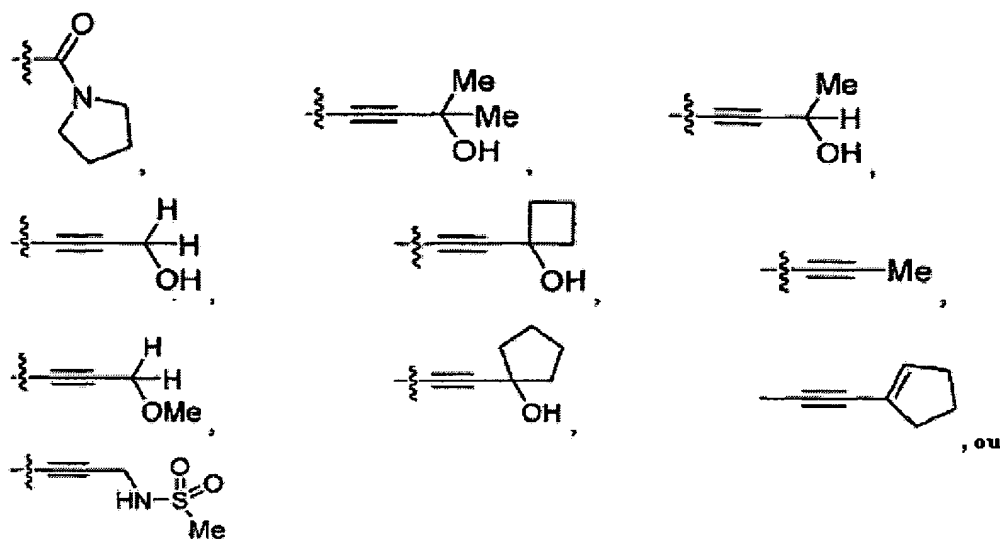


Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R² é selecionado de um dos seguintes grupos onde a linha ondulada indica o ponto de ligação para o tiazol





Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^1 é selecionado de -H, $C\equiv N$, -Br, -Cl, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₂CH₂OH, ciclopipila, furanila, tetraidrofuranila, fenila, 2,3-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 4-fluoro-fenila, 3- fluorofenila, 2- fluorofenila, piridila, oxazolila, hidroximetila, metoximetila, etoximetila, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ ou um grupo selecionado de um dos seguintes grupos onde a linha ondulada indica o ponto de ligação ao tiazol:



Em um outro aspecto, a invenção compreende um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitáveis de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou qualquer um dos compostos listados acima. Em uma forma de realização, os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I ou dos compostos da Fórmula II são selecionado de trifluoroacetato de amônio e cloreto de amônio.

Em um outro aspecto, a invenção compreende uma composição farmacêutica que compreende um carregador farmacêuticamente aceitável e um composto da Fórmula I ou um composto da Fórmula II de qualquer uma das formas de realização aqui descritas, e/ou um sal de qualquer um dos compostos de qualquer uma das formas de realização. Em algumas formas de realização, a invenção também fornece o uso de um composto de qualquer uma das formas de realização na fabricação de um medicamento para realizar qualquer um dos métodos de qualquer uma das formas de realização da invenção. Tais composições e medicamentos podem incluir ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Portanto, em algumas formas de realização, a composição ou medicamento incluem pelo menos um agente terapêutico adicional.

Em um outro aspecto, a invenção compreende um método para tratar distúrbio mediado pela quinase em um mamífero que compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um

composto da Fórmula I ou Fórmula II ou uma composição farmacêutica da invenção. Em algumas formas de realização, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou uma composição farmacêutica da invenção para tratar um distúrbios mediados pela quinase em um mamífero. O

5 distúrbio pode ser um que é mediado pela quinase incluindo IGF-1 R, Receptor de Insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM I, PIM2, ROCK2, GSK3 ou um complexo de CDK. Em algumas formas de realização, o distúrbio é mediado por PKB e em algumas formas de realização é mediado

10 por PKB α . Em algumas formas de realização, o método compreende a inibição seletiva de PKB. Em algumas formas de realização, o método compreende a inibição seletiva de PKB α .

Em uma outra forma de realização, a invenção abrange compostos de Fórmula I ou dos compostos da Fórmula II que têm atividade

15 de quinase seletiva--isto é, eles possuem atividade significativa contra uma quinase específica enquanto possui menos atividade mínima contra uma quinase diferente. Em algumas formas de realização, o compostos têm atividade de inibição de PKB seletivo. Em algumas formas de realização, os compostos têm atividade de inibição PKB α seletiva. Em outras formas de

20 realização, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula H ou uma composição farmacêutica da invenção para inibir seletivamente uma atividade quinase. Em algumas formas de realização, PKB é seletivamente inibido. Em algumas de tais formas de realização, PKB α é seletivamente inibido.

25 Em uma forma de realização, a invenção fornece um método de tratar um distúrbio relacionado com a proliferação em um mamífero em necessidade deste. Tais métodos incluem administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das formas de realização aqui descritas ou uma composição farmacêutica que

compreende o composto. Uma outra forma de realização da invenção compreende tratar crescimento celular anormal pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou uma composição farmacêutica da invenção a um paciente em necessidade deste.

5 Em algumas formas de realização, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou uma composição farmacêutica da invenção para tratar crescimento celular anormal. O crescimento celular anormal pode ser crescimento benigno ou um crescimento maligno. Em particular, o crescimento celular anormal pode ser um carcinoma, sarcoma,
10 linfoma ou leucemia. Em uma forma de realização deste método, o crescimento celular anormal é um câncer, incluindo, mas não limitado a, câncer pulmonar, câncer ósseo, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer estomacal, câncer
15 colônico, câncer mamário, câncer uterino, carcinoma da trompa de falópio, carcinoma endometrial, carcinoma da cervix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoidal, câncer da glândula paratireoidal, câncer da glândula supra-renal, sarcoma do tecido mole, câncer
20 da uretra, câncer do pênis, câncer prostático, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma de célula renal, carcinoma de pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma primário do CNS, tumores do eixo espinal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário ou uma combinação de um ou mais dos cânceres
25 precedentes. O método da invenção também compreende tratar um paciente tendo câncer em que o câncer é selecionado do grupo que consiste de carcinoma pulmonar de célula pequena, carcinoma pulmonar que não de célula pequena, câncer esofágico, câncer renal, câncer pancreático, melanoma, câncer de bexiga, câncer mamário, câncer colônico, câncer

hepático, câncer pulmonar, sarcoma, câncer estomacal, colangiocarcinoma, mesotelioma ou câncer prostático. Em uma outra forma de realização do dito método, dito crescimento celular anormal é uma doença proliferativa benigna, incluindo, mas não limitado a, psoríase, hipertrofia prostática benigna ou restenose.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um método de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou Fórmula II a um mamífero para tratar estados de doença ou condições selecionado de diabetes, inflamação e distúrbios metabólicos. Em outras formas de realização, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou uma composição farmacêutica da invenção para tratar um estado de doença ou uma condição selecionado de diabetes, inflamação e distúrbios metabólicos.

Em uma outra forma de realização, a invenção abrange um método para tratar ou prevenir câncer em um paciente em necessidade deste, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I ou Fórmula II e um excipiente, carregador ou veículo farmaceuticamente aceitáveis. Em outras formas de realização, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou uma composição farmacêutica da invenção para tratar ou prevenir câncer em um paciente tal como em um paciente humano com câncer. Em algumas formas de realização, o câncer é um tumor.

Em um outro aspecto, a invenção abrange um método para tratar ou prevenir câncer em um paciente em necessidade deste, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou Fórmula II e pelo menos uma agente terapêutico adicional.

Outros objetivos, características e vantagens da invenção

estarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

1.1 Definições

Onde os seguintes termos são usados nesta descrição
5 detalhada, eles são usados como definido abaixo:

Os termos “que compreende” e “incluindo” são usados aqui em seu sentido aberto não limitante.

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “alquila” significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia reta ou
10 ramificada saturado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 10 átomos de carbono e mais preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilas de cadeia reta saturadas representativas incluem, mas não são limitadas a, -metila, -etila, -n-propila, -n-butila, -n-pentila, -n-hexila, -n-heptila, -n-octila, -n-nonila e -n-decila; enquanto alquilas ramificadas
15 saturadas incluem, mas não são limitadas a, -iso-propila, -sec-butila, -isobutila, -terc-butila, -isopentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 2-metilexila, 3-metilexila, 4-metilexila, 5-metilexila, 2,3-dimetilbutila, 2,3-dimetil-pentila, 2,4-dimetilpentila, 2,3-dimetilexila, 2,4-dimetilexila, 2,5-dimetil -exila, 2,2-dimetilpentila, 2,2-
20 dimetilexila, 3,3-dimteilpentila, 3,3-dimetilexila, 4,4-dimetilexila, 2-etilpentila, 3-etilpentila, 2-etilhexila, 3-etilexila, 4-etilexila, 2-metil-2-etilpentila, 2- metil-3-etilpentila, 2-metil-4-etilpentila, 2-metil-2-etilexila, 2-metil-3-etilexila, 2-metil-4-etilexila, 2,2-dietilpentila, 3,3-dietilexila, 2,2-dietilexila, 3,3-dietilexila e outros. Um grupo alquila pode ser não substituído
25 ou substituído. Um grupo alquila pode ser designado como tendo um ceto número de átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquila tendo de 1 até 8 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquila C₁-C₈ enquanto que um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquila C₁-C₆. Quando tais termos são usados em

conjunção com outros tais como no termo “(alquila C₁-C₆) arila”, o símbolo “-” indica o ponto de ligação ao resto da molécula e o termo indica que um dos hidrogênios do grupo alquila é substituído por uma ligação a um grupo arila. Por exemplo, um -(alquila C₁-C₂)arila inclui tais grupos como CH₂Ph, -

5 CH₂CH₂Ph e -CH(Ph)CH₃.

Quando assim designado, um grupo alquila pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos tais como átomos N, O, S ou Si. A inserção de um heteroátomo no grupo alquila forma um grupo heteroalquila. Em algumas formas de realização, o heteroátomo é um átomo

10 N, O ou S. O termo “heteroalquila,” por si só ou em combinação com um outro termo, significa, a não ser que de outro modo estabelecido, um radical de cadeia reta ou ramificada estável ou combinação deste, que inclui átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste de O, N e S. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente

15 oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Os heteroátomos O, N e S podem ser colocados em qualquer posição no grupo heteroalquila. Os exemplos incluem -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃ e -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃. Até dois heteroátomos podem ser consecutiva ou

20 adjacente entre si, tais como, por exemplo, em -CH₂-NH-OCH₃. Quando um prefixo tal como (C₂-C₈) é usado para se referir a um grupo heteroalquila, o número de carbonos (2 até 8, neste exemplo) é intencionado a incluir também os heteroátomos. Por exemplo, um grupo heteroalquila C₂ é intencionado a incluir, por exemplo, -CH₂OH (um átomo de carbono e um heteroátomo

25 substituindo um átomo de carbono) e -CH₂SH.

Para ilustrar ainda mais a definição de um grupo heteroalquila, onde o heteroátomo é oxigênio, um grupo heteroalquila é um grupo oxialquila. Por exemplo, oxialquila (C₂-C₅) é intencionado a incluir, por exemplo -CH₂-O-CH₃ (um grupo oxialquila C₃ com dois átomos de carbono e

um oxigênio substituindo um átomo de carbono), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e outros.

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “alquenila” significa um hidrocarboneto insaturado de cadeia reta ou ramificada não cíclico tendo de 2 até 20 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Preferivelmente, um alquenila tem 2 até 10 átomos de carbono e mais preferivelmente tem de 2 até 4 átomos de carbono. Alquenilas de cadeia reta exemplares incluem, mas não são limitadas a, -but-3-eno, -hex-4-eno e -oct-1-eno. Alquenilas de cadeia ramificada exemplares incluem, mas não são limitadas a, -2-metil-but-2-eno, -1-metil-hex-4-eno e -4-etil-oct-1-eno. Um grupo alquila pode ser substituído ou não substituído. Um grupo alquila pode ser designado como tendo um certo número de átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquila tendo de 2 até 8 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquenila $\text{C}_2\text{-C}_8$ enquanto que um grupo alquila tendo de 2 até 6 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$.

Como aqui usado e a menos que de outro modo especificado, o termo “alquinila” significa um grupo alquila em que uma ou mais ligações simples de carbono-carbono é substituído com um número equivalente de ligações triplas de carbono-carbono. Um grupo alquinila deve compreender pelo menos dois átomos de carbono e pode ser substituído ou não substituído. Um grupo alquinila pode ser designado como tendo um certo número de átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquinila tendo de 2 até 8 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquinila $\text{C}_2\text{-C}_8$ enquanto que um grupo alquinila tendo de 2 até 6 átomos de carbono pode ser designado como um grupo alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$ grupo.

Como aqui usado, o termo “halo” significa um átomo de halogênio tal como um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo ($-\text{F}$, $-\text{O}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$).

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “haloalquila” significa um grupo alquila em que um ou mais hidrogênios foram substituídos por um átomo de halogênio. Um átomo de halogênio é um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. O número de átomos

5 haloalquílias in um grupo haloalquila pode variar de um a $(2m' + 1)$, onde m' é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo “haloalquila (C_1 - C_4)” é intencionado a incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e outros. Assim, o termo “haloalquila” inclui monoaloalquila (alquila substituídos com um átomo

10 halogênio) e polialoalquila (alquila substituídos com átomos de halogênio em um número variando de dois a $(2m' + 1)$ átomos de halogênio). O termo “peraloalquila” significa, a menos que de outro modo estabelecido, um alquila substituído com $(2m' + 1)$ átomos de halogênio, onde m' é o número total de átomos de carbono no grupo alquila. Por exemplo, o termo “peralo(alquila C_1 -

15 C_4)”, é intencionado a incluir trifluorometila, pentacloroetila, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloro-etila e outros.

Como aqui usado, o termo “ciano” significa um grupo $-C\equiv N$.

Como aqui usado, o termo “nitro” significa um grupo $-NO_2$.

Como aqui usado, o termo “oxo” significa um grupo um $=O$.

20 Como aqui usado, os termos “hidróxi” e “hidroxila” significam um grupo $-OH$.

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “hidroxialquila” significa um grupo alquila em que um ou mais hidrogênios foram substituídos com um grupo hidroxila.

25 Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “hidroxialquenila” significa um grupo alquila em que um ou mais hidrogênios foram substituídos com um grupo hidroxila.

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado, o termo “hidroxialquinila” significa um grupo alquinila em que um ou mais

hidrogênios foram substituídos com um grupo hidroxila.

O termo “alcóxi” significa uma estrutura da fórmula -O-alquila onde alquila tem o significado apresentado acima.

O termo “haloalcóxi” significa um grupo alcóxi em que um ou
5 mais hidrogênios são substituídos por um átomo de halogênio.

O termo “hidroxialcóxi” significa um grupo alcóxi em que um ou mais hidrogênios são substituídos por um grupo hidróxi.

O termo “alquilsulfonila” significa uma estrutura da fórmula -
S(O)₂-alquila.

10 O termo “amino” significa um grupo -NH₂.

Os termos “alquilamino” e “dialquilamino” significam uma estrutura da fórmula -NH-alquila e -N(alquil)alquila, respectivamente, em que o alquila é como definido acima. Os grupos alquila em grupos dialquilamino podem ser os mesmos ou diferentes.

15 O termo “alcanoíla”, sozinho ou em combinação com um outro termo, significa um radical do tipo “R-C(O)—” em que “R” é um radical alquila como definido acima e “C(O)—” é um radical carbonila. Os exemplos de tais radicais alcanoíla incluem, mas não são limitados a, acetila, trifluoroacetila, hidroxiaacetila, propionila, butirila, valerila, 4- metilvalerila e
20 outros. Os termos “alcanoilamino,” e “alcanoilóxi” significam -NHalcanoíla e -O-alcanoíla, respectivamente.

O termo “alcóxi carbonil amino” significa uma estrutura da fórmula -NHC(O)O-alquila.

O termo “alquilsulfonil amino” significa uma estrutura da
25 fórmula geral -NHS(O)₂-alquila.

Como aqui usado, os termos “sistema de anel carbocíclico” e “carbocíclico” significam um sistema de anel em que todos membros do anel são átomos de carbono. Os sistemas do anel carbocíclico tipicamente incluem de 3 até 14 átomos do anel. Os sistemas do anel carbocíclico podem ser

aromáticos ou podem ser não aromáticos. Os sistemas do anel carbocíclico incluem anéis cicloalquila e também podem incluir sistemas de anel fundidos. Os exemplos sistemas de anel carbocíclico fundido no anel incluem, mas não são limitados a, decalina, norbornano, tetraidronaftaleno, naftaleno, indeno e adamantano. Os átomos do anel em um sistema de anel carbocíclico podem ser substituídos ou não substituídos.

Como aqui usado, os termos “sistema de anel heterocíclico”, “heterocíclico” e “heterociclila” significam um sistema de anel carbocíclico em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo tal como um N, O, S ou Si. Em algumas formas de realização, o sistema de anel heterocíclico inclui de 1 a 4 heteroátomos. Em algumas formas de realização, o heteroátomo é selecionado de N, O ou S. Os sistemas do anel heterocíclico podem incluir um anel ou podem incluir sistemas de anel fundidos. Por via de exemplo não limitante, sistemas do anel heterocíclico podem incluir dois anéis e seis membros que são fundidos entre si ou podem incluir um anel e cinco membros e um anel e seis membros que são fundidos entre si. Os sistemas do anel heterocíclico podem ser aromáticos ou podem ser não aromáticos e podem ser não saturados, parcialmente não saturados ou saturados. Os átomos do anel em um sistema de anel heterocíclico podem ser substituídos ou não substituídos.

Como aqui usado, a menos que de outro modo especificado o termo “arila” significa um anel carbocíclico ou sistema de anel contendo de 6 até 14 átomos do anel em que pelo menos um anel é aromático. Os átomos do anel de um grupo arila carbocíclico são todos átomos de carbono. Os grupos arila incluem grupos mono-, bi- e tricíclico assim como porções carbocíclicas fundidas em benzo tais como, mas não limitado a, 5,6,7,8-tetraidronaftila e outros. Em algumas formas de realização, o grupo arila é um anel monocíclico ou é um anel bicíclico. Os grupos arila representativos incluem, mas não são limitados a, fenila, tolila, antracenila, fluorenila, indenila,

azulenila, fenantrenila e naftila. Um grupo arila pode ser não substituído ou substituído.

O termo “heteroarila” significa um grupo arila em que um ou mais, mas não todos, dos átomos do anel de carbono em qualquer anel, seja aromático ou não, é substituído por um heteroátomo. Por exemplo piridina é um grupo heteroarila como é um composto em que benzeno é fundido a um anel não aromático que inclui pelo menos um heteroátomo. Os heteroátomos exemplares são N, O, S e Si. Em algumas formas de realização, os heteroátomos são N, O ou S. Um grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído. Os exemplos não limitantes de arila e os grupos heteroarila incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 5-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenil-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furanila, 3-furanila, dibenzofurila, 2-tienila (2-tiofenila), 3-tienila (3-tiofenila), 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-benzotiazolila, 2-benzoxazolila, 5-benzoxazolila, benzo[c]oxadiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1H-indazolila, carbazolila, α -carbolinila, β -carbolinila, γ -carbolinila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 6-quinolila, 7-quinolila e 8-quinolila. Os exemplos não limitantes de outros grupos heteroarila incluem piridila, indazolila, isoquinolinila, tiazolo-piridinila, benzotiazolonila, diidroquinolinonila, benzoisoxazolila, benzooxazonila, indolinonila, benzoimidazonila, ftalazinila, naftiridinila, tienopiridinila, benzodioxolila, isoindolinonila, quinazolinila ou cinolinila. Os anéis aromáticos em arila e nos grupos heteroarila que incluem anéis não aromáticos podem ser substituídos com vários grupos como aqui descrito incluindo o grupo oxo (=O) por exemplo em tais grupos como, mas não

limitados a, o grupo benzo[d]tiazol-2(3H)-onila.

O termo “cicloalquila” significa um hidrocarboneto não saturado ou saturado que forma pelo menos um anel, tendo de 3 até 20 átomos do anel de carbono e em algumas formas de realização, de 3 até 10 anel, de 3 até 8 ou de 3 até 6 átomos de carbono. Os anéis em um grupo cicloalquila são não aromáticos. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído.

Como aqui descrito, os compostos da invenção podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, tais como são ilustrados no geral acima ou como exemplificados pelas classes particulares, subclasses e espécies da invenção. Será avaliado que a frase “opcionalmente substituído” é usada intercambiavelmente com a frase “substituído ou não substituído.” No geral, o termo “substituído”, seja precedido pelo termo “opcionalmente” ou não, refere-se à substituição de radicais de hidrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte específico. A menos que de outro modo indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo e quando mais do que uma posição em qualquer estrutura dada pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser o mesmo ou diferente em cada posição. As combinações de substituintes consideradas por esta invenção são preferivelmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente praticáveis_

O termo “PKB” refere-se à quinase de proteína B, também conhecida como AKT.

O termo “tratar” refere-se:

(i) prevenir uma doença, distúrbio ou condição de ocorrer em um mamífero que pode ser pré disposto à doença, distúrbio e/ou condição, mas pode não ter sido ainda diagnosticado como tendo os mesmos;

(ii) inibir a doença, distúrbio ou condição, isto é, deter o seu

desenvolvimento; e

(iii) aliviar a doença, distúrbio ou condição, isto é, causando a regressão da doença, distúrbio, e/ou condição ou um ou mais de seus sintomas.

5 O termo “prevenir” refere-se à capacidade de um composto ou composição da invenção para prevenir uma doença aqui identificada in mamíferos diagnosticados como tendo a doença ou que estão em risco de desenvolver tal doença. O termo também abrange prevenir ainda a progressão da doença em mamíferos que já estão sofrendo de ou têm sintomas da doença.

10 O termo “mamífero” refere-se a animais não humanos ou seres humanos.

 Como aqui usado, os termos “paciente” ou “sujeito” significa um animal (por exemplo, vaca, cavalo, carneiro, porco, galinha, peru, codorna, gato, cão, camundongo, rato, coelho, porquinho da Índia, etc.) ou um mamífero, incluindo animais e mamíferos quiméricos e transgênicos. No tratamento ou prevenção de um câncer, os termos “paciente” ou “sujeito” preferivelmente significam um macaco ou um ser humano, mais preferivelmente um ser humano. Em uma forma de realização específica, o paciente ou sujeito são afligidos por um câncer.

20 Como aqui usado, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a um quantidade de um composto da invenção ou pró medicamento deste, suficiente para fornecer um benefício no tratamento ou prevenção de uma condição ou doença tal como câncer, para retardar ou minimizar os sintomas associados com a condição ou doença ou a cura ou a melhora da doença ou causa deste. Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz significa um quantidade suficiente para fornecer um benefício terapêutico *in vivo*. Usado em conexão com um quantidade de um composto da invenção, o termo preferivelmente abrange uma quantidade não tóxica que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas ou causas de doença ou

realça eficácia terapêutica de ou forma sinergia com um outro agente terapêutico.

Como aqui usado, uma “quantidade profilaticamente eficaz” refere-se a um quantidade de um composto da invenção ou outro ingrediente ativo suficiente para resultar na prevenção de uma condição ou doença tal como câncer ou recorrência ou metástase de câncer. Uma quantidade profilaticamente eficaz pode referir-se a uma quantidade suficiente para prevenir a doença inicial ou a recorrência ou expansão da doença. O termo preferivelmente abrange uma quantidade não tóxica que melhora a profilaxia global ou realça a eficácia profilática de ou forma sinergia com um outro agente profilático ou terapêutico.

Como aqui usado, “em combinação” refere-se ao uso de mais do que um agente profilático e/ou terapêutico simultâneo ou seqüencialmente. Os agentes podem ser selecionados e administrados de uma tal maneira que seus respectivos efeitos sejam aditivos ou sinérgicos.

Como aqui usado, o termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” refere-se sais preparados a partir de ácidos ou bases não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Se o composto da Fórmula I ou Fórmula II é uma base, um sal farmacêuticamente aceitável desejável pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido piranosidílico, tal como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, tal como ácido benzoico ou ácido cinâmico,

um ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico ou ácido etano-sulfônico ou semelhante. Se o composto da Fórmula I ou Fórmula II é um ácido, um sal farmaceuticamente aceitável desejável pode ser preparado por qualquer método adequado, por exemplo, tratamento de ácido livre com uma
5 base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso ou semelhante. Os exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como glicina e arginina, amônia, aminas primárias, secundárias e terciárias e aminas cíclicas, tais
10 como piperidina, morfolina e piperazina e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas a partir do sal pelo contato do sal com uma base ou ácido e isolar o composto
15 precursor na maneira convencional. A forma precursora do composto difere de várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outro modo os sais são equivalentes a forma precursora do composto para os propósitos da invenção.

Além das formas salinas, a invenção fornece compostos que
20 estão na forma de pró medicamento. O termo “pró medicamento” é intencionado a significar qualquer entidade química que, depois de administração, é convertida a uma entidade química terapeuticamente eficaz diferente. Os pró medicamentos de compostos aqui descritos são aqueles compostos que facilmente sofrem mudanças químicas sob condições
25 fisiológicas para fornecer os compostos da invenção. Adicionalmente, os pró medicamentos podem ser convertidos aos compostos da invenção pelos métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, pró medicamentos podem ser lentamente convertidos aos compostos da invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma

enzima adequada ou reagente químico. Os pró medicamentos são muitas vezes úteis porque, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis para administrar do que o medicamento precursor. Eles podem ser, por exemplo biodisponíveis pela administração oral enquanto que o medicamento precursor não é. O pró medicamento também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao medicamento precursor. Uma ampla variedade de derivados de pró medicamento são conhecidos na técnica, tais como aqueles que contam com a clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa do pró medicamento. Um exemplo, sem limitação, de um pró medicamento seria um composto da invenção que é administrado como um éster (o “pró medicamento”), mas depois é metabolicamente hidrolisado ao ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem derivados de peptídica de um composto.

Como aqui usado, “solvato” refere-se a um composto da presente invenção ou um sal deste, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente ligado pelas forças intermoleculares não covalentes. Onde o solvente é água, o solvato é um hidrato.

Os compostos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e assim ocorrer como racematos e misturas racêmicas, misturas escalêmicas, enantiômeros únicos, diastereômeros e misturas diastereoméricas. Todas de tais formas isoméricas destes compostos são expressamente incluídas na presente invenção.

Como aqui usado e a menos que de outro modo indicado, o termo “opticamente puro” ou “estereomericamente puro” significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisômeros deste composto. Por exemplo, um composto estereomericamente puro tendo um centro quiral será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Um composto

estereomericamente puro típico compreende mais do que cerca de 80% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 20% em peso de outro estereoisômeros do composto, mais preferivelmente mais do que cerca de 90% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10% em peso dos outros estereoisômeros do composto, ainda mais preferivelmente maior do que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5% em peso do outro estereoisômero do composto e mais preferivelmente mais do que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3% em peso dos outros estereoisômeros do composto. Esta invenção abrange o uso de formas estereomericamente puras de tais compostos, assim como o uso de misturas destas formas. Por exemplo, misturas que compreendem quantidades iguais ou desiguais dos enantiômeros de um composto particular da invenção podem ser usadas nos métodos e composições da invenção. Estes isômeros podem ser assimetricamente sintetizadas ou resolvidas usando técnicas padrão tais como colunas quirais ou agentes de resolução quiral. Ver, por exemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nova Iorque, 1981); Wilen, S. H., *et al.* (1997) *Tetrahedron* 33: 2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Os compostos da invenção podem exibir o fenômeno de tautomerismo. Embora as fórmulas estruturais aqui apresentadas não podem expressamente representar todas as formas tautoméricas possíveis, deve ser entendido que estas estruturas são intencionadas representar todas as formas tautoméricas do composto representados e não devem ser limitadas meramente às formas de compostos específicos representados pelos desenhos da fórmula.

Certos dos compostos da invenção podem existir nas formas

cristalinas ou amorfas múltiplas. No geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela invenção e são intencionados a estar dentro do escopo da invenção.

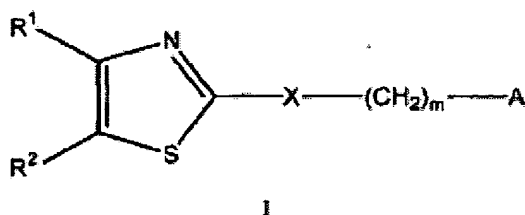
Os compostos da invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com os isótopos radioativos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Os compostos não rotulados são úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos, reagentes de pesquisa, por exemplo, reagentes de ensaio e agentes de diagnóstico, por exemplo, agentes de formação de imagem *in vivo*. Todas as variações isotópicas dos compostos da invenção, sejam radioativas ou não, são intencionadas serem abrangidas dentro do escopo da invenção.

1.2 COMPOSTOS

Os compostos aqui descritos são úteis para tratar doenças ou condições mediadas várias quinases tais como PKB. A invenção abrange o uso terapêutico de tais compostos e composições deste no tratamento de estados de doença associados com crescimento celular anormal, tal como câncer ou estados metabólicos de doença, tal como diabetes ou inflamação. A invenção fornece ainda composições farmacêuticas que incluem os compostos da invenção e o uso de compostos na preparação de medicamentos ou formulações farmacêuticas ou composições para tratar várias condições e estados de doença.

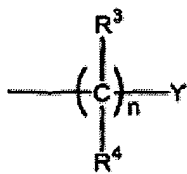
Em um aspecto a invenção compreende um composto da

Fórmula I



em que:

A é



ou arila;

Y é $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ ou $-\text{OR}^6$;

X é O, S ou $-\text{N}(\text{R}^7)$;

5 R^1 é R^8 , $-\text{CHR}^{11}-\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{CHR}^{11}-\text{O}-\text{R}^8$, alquinila C_2-C_6 , hidroxialquinila C_2-C_6 , ou

R^2 é arila ou heteroarila;

R^3 é $-\text{H}$, alquila C_1-C_6 que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{arila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heteroarila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t-$
10 (cicloalquila) ou $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heterociclila})$;

R^4 é alquila C_1-C_6 que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{arila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heteroarila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t-$
(cicloalquila) ou $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heterociclila})$,

ou R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual estão
15 ambos ligados, ligam-se para formar um heterocíclico C_3-C_{10} ou sistema de anel carbocíclico,

ou R^4 e R^7 ligam-se para formar um anel heterocíclico C_3-C_{10} ;

R^5 é $-\text{H}$, alquila C_1-C_8 , $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})-$
20 $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$, $-\text{C}(\text{O})_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{arila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heteroarila})$, $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t-(\text{cicloalquila})$ ou $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{heterociclila})$,

ou R^4 e R^5 ligam-se para formar um anel heterocíclico C_3-C_{10} ;

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de $-\text{H}$, alquila C_1-C_8 , $-(\text{alquila } \text{C}_1-\text{C}_6) \text{ arila}$ ou $-\text{C}(\text{O})(\text{alquila } \text{C}_1-\text{C}_6)$ ou R^6 e R^7 , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros ou R^5 e R^6 , juntos com o átomo de nitrogênio aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a
25

6 membros ou heteroarila;

R^8 é -H, alquila C_1-C_6 , -(alquila C_1-C_6) arila, arila ou heteroarila; e

5 R^9 , R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de -H, alquila C_1-C_6 ou arila;

em que n é um número inteiro de 1 a 6; m é um número inteiro de 0 a 2; e cada t é independentemente um número inteiro de 0 a 3;

em que cada uma das porções alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila acima são anéis heterocíclicos e carbocíclicos são
10 opcional e independentemente substituídos por 1 - 3 substituintes selecionados de

amino,

arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituídos por 1-5 substituintes selecionados de

15 alcóxi C_1-C_6 ,

alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído por halo,

arila,

halo,

hidroxila,

20 heteroarila,

hidroxialquila C_1-C_6 , ou

-NHS(O)₂-(alquila C_1-C_6);

alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , hidroxialquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 amino, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6 , em que cada

25 um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,

ciano,

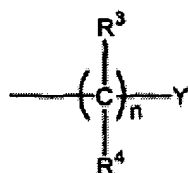
halo,

hidroxila, nitro ou -O-arila;

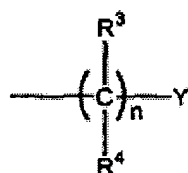
ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmacologicamente

aceitáveis.

Em uma forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é

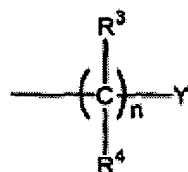


Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



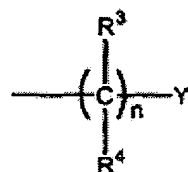
e m, n e t são 1.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



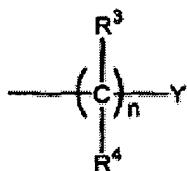
e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶) e m, n e t são 1.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



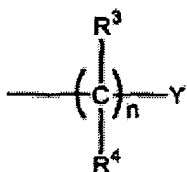
e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila, R³ é -H, R⁴ é -(CR⁹R¹⁰)_t(arila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila), m, n e t são 1, R⁵, R⁶ e R⁷ são -H e R⁹ e R¹⁰ são independentemente selecionados de H ou alquila C₁-C₃.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é



e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -(CR⁹R¹⁰)_t(arila monocíclico) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila bicíclico), m, n e t são 1 e R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H.

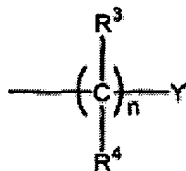
Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um
5 composto da Fórmula I, em que A é



e X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -CR⁹R¹⁰)_t(arila monocíclico) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila bicíclico), m, n e t são 1 e R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H, em que o grupo de heteroarila bicíclico de R² é isoquinolinila, 1H-indazolila, tiazolopiridinila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, ftalazinila, indolin-2-onila, 3,4-diidro-quinolin-2(1H)-onila, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazol-2(3H)-onila, benzo[d]imidazol-2(3H)-onila ou 1,6-naftiridinila; e o grupo arila mono-cíclico de R⁴ é fenila, clorofenila, (trifluorometil)fenila ou (alcóxi C₁-C₆) fenila ou o grupo de heteroarila bicíclico de R⁴ é 1H-indolila. Em algumas formas de realização, o
15 grupo de heteroarila bicíclico de R² é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 3-amino-1H-indazol-5-ila, 3-amino-1H-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metilamino-1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ila, 1-hidróxi-ftalazin-6-ila, ftalazin-6-ila, indolin-2-on-5-ila, 3-metilindolin-2-on-5-ila, 3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3-(1H-imidazol-5-ilmetileno)-indolin-2-on-5-ila, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-on-6-ila, benzo[d]isoxazol-5-ila, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila. Em algumas formas de realização, o grupo arila monocíclico
20

de R^4 é fenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 4-metoxifenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-(trifluorometil)fenila ou o grupo de heteroarila bicíclico de R^4 é 1H-indol-3-ila.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um
5 composto da Fórmula I, em que A é



e X é $-N(R^7)$, Y é $-N(R^5)(R^6)$, R^2 é heteroarila bicíclico, R^3 é $-H$, R^4 é $-(CR^9R^{10})$, (arila monocíclico), m, n e t são 1 e R^5 , R^6 , R^7 , R^9 e R^{10} são $-H$, em
10 que o grupo de heteroarila bicíclico de R^2 é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila e o grupo arila monocíclico de R^4 é 4-clorofenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-(trifluorometil)fenila.

Em outras formas de realização, a invenção compreende um
composto da Fórmula I tendo qualquer uma das características de qualquer
15 uma das formas de realização descritas acima em que R^1 é $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, furanila, fenila, piridila ou $-C\equiv N$. Em algumas de tais formas de realização, R^1 é $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$ ou furan-2-ila. Em outras formas de realização, R^1 é $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,
20 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, furanila, fenila, piridila, ou $C\equiv N$. Em algumas formas de realização, R^1 é $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$ ou furan-2-ila. Em outras formas de realização, R^1 é $-(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-(\text{alquila } C_1-C_6)$ arila, arila, heteroarila, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$ ou $-C\equiv N$. Em algumas de
25 tais formas de realização, R^1 é $-(\text{alquila } C_1-C_6)$, arila, heteroarila, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, ou $C\equiv N$. Ainda em outras formas de realização, R^1 é

-(alquila C₁-C₆), heteroarila ou -CHR¹¹-O-R⁸.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é arila, X é -N(R⁷), R² é heteroarila e m é 1.

5 Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é arila, X é -N(R⁷), R² é um heteroarila bicíclico, m é 1 e R⁷ é -H.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I, em que A é um arila monocíclico, X é -N(R⁷), R¹ é -
10 H, R² é tiazolopiridin-2-ila, m é 1 e R⁷ é -H.

Em uma outra forma de realização, a invenção compreende um composto da Fórmula I selecionado de

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-tiazol-2-
15 amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-
amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

20 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-
amina,

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-
amina,

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(1H-indazol-5-il)-4-metiltiazol-2-amina, N-

25 ((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-
il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-
feniltiazol-2-amina,

(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-

- il)tiazol-4-il)metanol,
 (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,
 (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol, -
 5 il)tiazol-4-il)metanol,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
 10 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida,
 15 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 20 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetóxi)metil)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 25 (tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-etil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,

- N((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida,
- 5 N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 10 N((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-
- 15 2-amina,
- N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida,
- 4-(metoximetil)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 20 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,4-diidroquinolin-2(1H)-ona,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]-tiazol-2(3 H) ona,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-
- 25 amina,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d] isoxazol-3- amina,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]-oxazol-2(3H) ona,

- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
benzo[d]oxazol-2(3 H)-ona,
- 5 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,3-
difluoroindolin-2-ona,
- 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-
il)benzo[d]tiazol-2(3 H)-ona,
- 10 5-(2((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-indolin-2-
ona,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-N-metil-1H-
indazol-3-amina),
- 6-(2((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
- 15 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3-
metilindolin-2-ona,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)-tiazol-
2-amina,
- (S)-4-(2-(2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
20 benzamida,
- 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
1Hindazol-3-amina,
- 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
benzo[d]isoxazol-3-amina,
- 25 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-
1Hindazol-3-amina,
- 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-
1H-indazol-3-amina,
- 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona, 6-

(2((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo-[dioxazol-2(3H)-ona,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-((metilamino)metil)tiazol-2-amina,

5 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,

6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metóxi-metil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,

10 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metóxi-metil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,

2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrila,

2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrila,

15 2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carbonitrila,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina,

20 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-ftalazin-1-ol,

N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

5-(2((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,

N((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)-tiazol-2-amina,

25 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metóxi-metil)tiazol-5-il)indolin-2-ona,

5-(2((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,

Ditrifluoroacetatos de (E)-5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil-amino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-ona,

Ditrifluoroacetatos de (Z)-5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil-amino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-ona,

5 (E)-3((1H-imidazol-5-il)metileno)-6-(2((S)-2-amino-3(1H-indol-3-il)-propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,

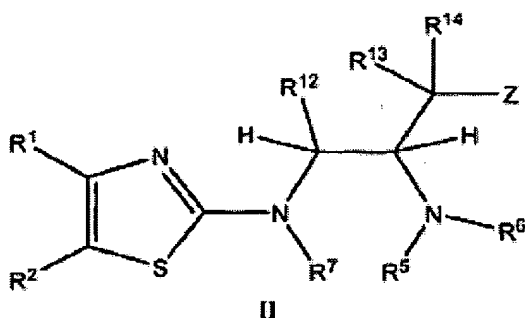
5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona, 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-isoquinolin-3-amina,

10 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina,

6-(2((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo-[d]oxazol-2(3H)-ona, ou

4-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmaceuticamente aceitáveis.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da Fórmula II



em que:

20 R^1 é -H, halo, $-OR^8$, alquila C_1-C_6 , $-(alquila\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(haloalquila\ C_1-C_6)-O-R^8$, $-(alquenila\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-(alquila\ C_1-C_6)N(R^7)_2$, $-(alquila\ C_1-C_6)$ arila, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, alquinila C_2-C_6 , $(alquinila\ C_2-C_6)-O-R^8$, $-C\equiv N$, $-(alquinila\ C_2-C_6)(cicloalquila\ C_3-C_8)$, $-(alquinila\ C_2-C_6)(ciclo-alquenila\ C_5-C_8)$, $-(alquinila$

C_2-C_6)-N(R⁷)S(O)₂-R⁸, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila;

R² é um sistema de anel carbocíclico ou é um sistema de anel heterocíclico;

R⁵ é -H, alquila C₁-C₈, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tN(R⁷)₂, -C(O)-
 5 (CR⁹R¹⁰)_t, -C(O)₂-(CR⁹R¹⁰)_t, -(CR⁹R¹⁰)_t(arila), -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila), -
 (CR⁹R¹⁰)_t(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heterociclila);

R⁶ e R⁷, em cada caso, são independentemente selecionados de
 -H, alquila C₁-C₈, -(alquila C₁-C₆) arila ou -C(O)(alquila C₁-C₆);

R⁸ é selecionado de -H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, -
 10 (alquila C₁-C₆) arila, arila, heteroarila, hidroxialquila C₁-C₆ ou -(alquila C₁-
 C₆)-O-(alquila C₁-C₆), cicloalquila ou heterociclila;

R⁹ e R¹⁰, em cada caso e R¹¹ são independentemente
 selecionados de -H, alquila C₁-C₆ ou arila;

R¹² é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆,
 15 alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

R¹³ é -H ou alquila C₁-C₆;

R¹⁴ é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆,
 alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

cada t é independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3; e

20 Z é arila ou heteroarila;

em que cada uma das porções alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e
 heterociclila acima e anéis heterocíclicos e carbocíclicos são opcional e
 independentemente substituídos por 13 substituintes selecionados de

amino,

25 arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente
 substituídos por 1-5 substituintes selecionados de

alcóxi C₁-C₆,

alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por halo,

arila,

- halo,
 hidroxila,
 heteroarila,
 hidroxialquila C₁-C₆, ou
 5 -NHS(O)₂-(alquila C₁-C₆);
 alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxi
 C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxialcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ amina, alquenila
 C₂-C₆ ou alquinila C₂-C₆, em que cada um dos quais pode ser interrompido
 por um ou mais heteroátomos,
 10 ciano,
 halo,
 hidroxila,
 nitro,
 oxo,
 15 -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆) arila, -NH(CO)-O-(alquila C₁-
 C₆a), -N(alquila C₁-C₆)(CO)-O-(alquila C₁-C₆) arila, -N(alquila C₁-C₆)(CO)-
 O-(alquila C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquila C₁-C₆), -C(O)-NH₂, -C(O)N(H)-
 (alquila C₁-C₆), -C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-
 C₆)₂, -(alquenila C₂-C₄)heterociclila ou -(alquenila C₂-C₄) cicloalquila, ou
 20 -O-arila;
 ou um sal, hidrato, estereoisômero ou mistura deste farmaceuticamente
 aceitável.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II,
 R¹ é -H, halo, -OR⁸, alquila C₁-C₈, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, -
 25 (haloalquila C₁-C₆)-O-R⁸, -(alquenila C₂-C₆)-O-R⁸, -(alquila C₁-C₆)N(R⁷)₂, -
 (alquila C₁-C₆) arila, -C(O)R⁸, -C(O)O-R⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -
 CHR¹¹-O-R⁸, alquinila C₂-C₆, (alquenila C₂-C₆)-O-R⁸, C≡N, -(alquinila C₂-
 C₆)(cicloalquila C₃-C₈), -(alquinila C₂-C₆)(ciclo-alquenila C₅-C₈), -(alquinila
 C₂-C₆)-N(R⁷)S(O)₂-R⁸, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila;

R^2 é um sistema de anel carbocíclico ou é um sistema de anel heterocíclico opcionalmente substituído por 1 - 3 substituintes independentemente selecionados de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OH, =O, -NH₂, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)₂, -C(O)OH, -C(O)O-(alquila C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquila C₁-C₆), -C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, alquila C₁-C₆, cicloalquila, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alcóxi, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxialcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ amino, alquenila C₂-C₆, -(alquenila C₂-C₄) heterociclila ou -(alquenila C₂-C₄) cicloalquila;

R^5 é -H, alquila C₁-C₈, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tN(R⁷)₂, -C(O)-(CR⁹R¹⁰)_t, -C(O)₂(CR⁹R¹⁰)_t, -(CR⁹R¹⁰)_t(arila), -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila), -(CR⁹R¹⁰)_t(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heterociclila);

R^6 e R^7 , em cada caso, são independentemente selecionados de -H, alquila C₁-C₈, -(alquila C₁-C₆) arila ou -C(O)(alquila C₁-C₆);

R^8 é selecionado de -H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆) arila, arila, heteroarila, hidroxialquila C₁-C₆ ou -(alquila C₁-C₆)-O-(alquila C₁-C₆), cicloalquila ou heterociclila;

R^9 e R^{10} , em cada caso e 11¹¹ são independentemente selecionados de -H, alquila C₁-C₆ ou arila;

R^{12} é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

R^{13} é -H ou alquila C₁-C₆;

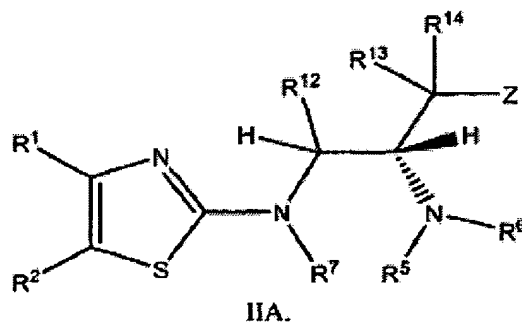
R^{14} é -H, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

cada t é independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3; e

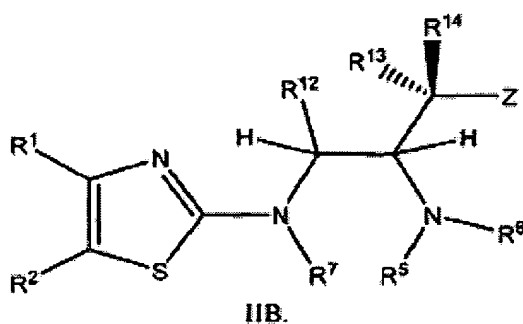
Z é arila ou heteroarila opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionado de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NO₂, -CF₃, -OH, -O-(alquila C₁-C₆), -O-(alquila C₁-C₆)-Cl, -O-(alquila C₁-C₆)-OH, -alquila C₁-C₆, -OCF₃, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquila C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(alquila C₁-C₆), -

$C(O)N(\text{alquila } C_1-C_6)_2$, $-NH(CO)-O-(\text{alquila } C_1-C_6)$ arila ou $-NH(CO)-O-(\text{alquila } C_1-C_6)$.

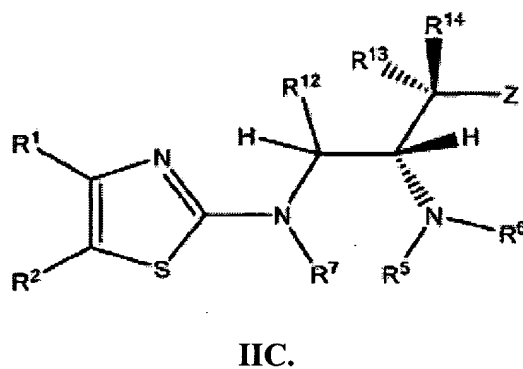
Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIA



5 Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIB

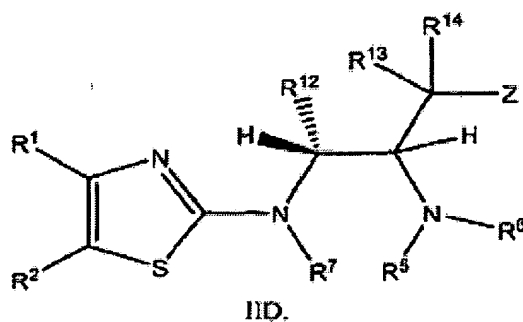


Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIC

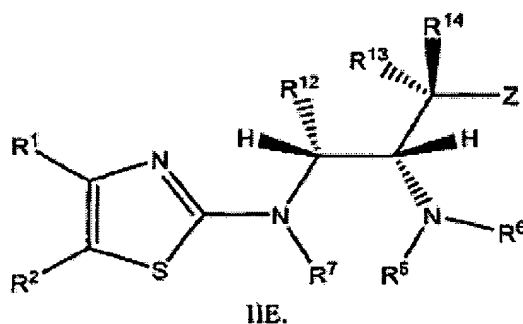


Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II

10 tem a Fórmula IID



Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIE



Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^1 é -H.

5 Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{12} é -H ou alquila C_1 - C_6 . Em algumas formas de realização, R^{12} é -H ou metila.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{13} é -H.

10 Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{14} é -H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{14} é $-OR^8$, $-O$ -(alquila C_1 - C_6)- $O-R^8$, alquila C_1 - C_6 , alquenila C_1 - C_6 , -(alquila C_1 - C_6 alquil)- $O-R^8$ ou -(alquila C_1 - C_6)- $O-C(O)-R^8$.

15 Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^{14} é selecionado de -H, metila, etila, propila, etenila, propenila, hidroximetila, metoximetila, $-CH_2-O-C(O)$ -(alquila C_1 - C_6), 1-hidróxi-etila, ou metoximetóxi.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II,

Z é selecionado de fenila opcionalmente substituído, indolila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, piridila opcionalmente substituído ou tiofenila opcionalmente substituído. Em algumas de tais formas de realização, Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila ou tiofenila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(alquila C₁-C₆), -O-(alquila C₁-C₆)-Cl, -O-(alquila C₁-C₆)-OH, -alquila C₁-C₆, -OCF₃, -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆) arila ou -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆).

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila, tiofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila, 3-clorofenila, 3-trifluorometilfenila, 4-metoxifenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-(3-cloropropóxi)fenila, 4-(3-hidroxipropóxi)fenila, 3,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-metilfenila, 3,4-difluorofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3,5-difluorofenila, 6-trifluorometilpiridin-3-ila, 5-metóxi-6-trifluorometilpiridin-3-ila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-trifluorometoxifenila, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenila, 4-hidroxifenila, 3-metóxi-4-trifluorometilfenila, 3-hidróxi-4-trifluorometilfenila, 5-clorotiofen-2-ila, 3-fluoro-4-hidroxifenila ou um fenila substituído na posição 4 com -NH-C(O)-O-CH₂-fenila.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R⁷ é H. Em algumas de tais formas de realização, R⁵ e R⁶ são ambos H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R⁵ e R⁶ são ambos H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R¹² é -H ou alquila C₁-C₆, R¹³ é -H e R¹⁴ é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, (alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. Em algumas de tais formas de realização, R¹⁴ é OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸. Em outras tais formas de realização, R⁵, R⁶ e R⁷ são todos

H.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de -F, -Cl, -
 5 Br, -I, -CN, -NO₂, -OH, =O, -NH₂, -NH(alquila C₁-C₆),

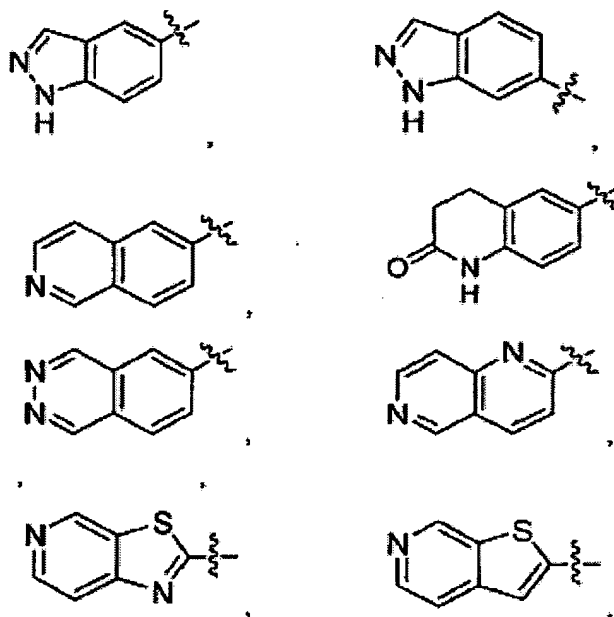
N(alquila C₁-C₆)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquila C₁-C₆), -
 C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆,
 alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxialcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ amino,
 alquenila C₂-C₆, -(alquenila C₂-C₄) heterociclila ou -(alquenila C₂-C₄)
 10 cicloalquila.

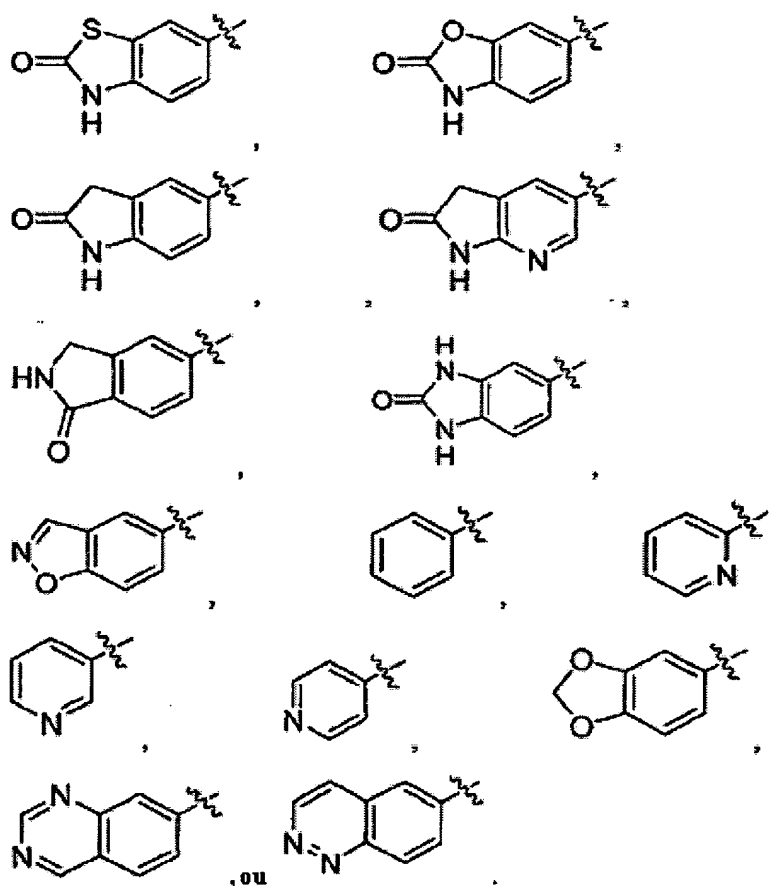
Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 inclui pelo menos um anel aromático. Em tais formas de realização, o anel aromático pode ser carbocíclico ou o anel aromático pode incluir um ou mais
 15 heteroátomos tais como, não limitados a, nos anéis piridina ou pirimidina. Em algumas formas de realização, o pelo menos um anel aromático no sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 é um anel fenila ou é um anel piridila. Em algumas formas de realização, o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 inclui um anel aromático
 20 e o anel aromático é ligado ao tiazol mostrado na estrutura da Fórmula II. Em algumas formas de realização, o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 é um sistema de anel fundido que compreende pelo menos dois anéis. Em algumas de tais formas de realização, R^2 é um sistema de anel heterocíclico que compreende dois anéis e seis membros ou um anel e
 25 seis membros e um anel de 5 membros.

Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^2 é selecionado de fenila opcionalmente substituído, piridila, indazolila, isoquinolinila, tiazolopiridinila, benzotiazolonila, diidro-quinolinonila, benzoisoxazolila, benzooxazonila, indolinonila, benzo-imidazonila,

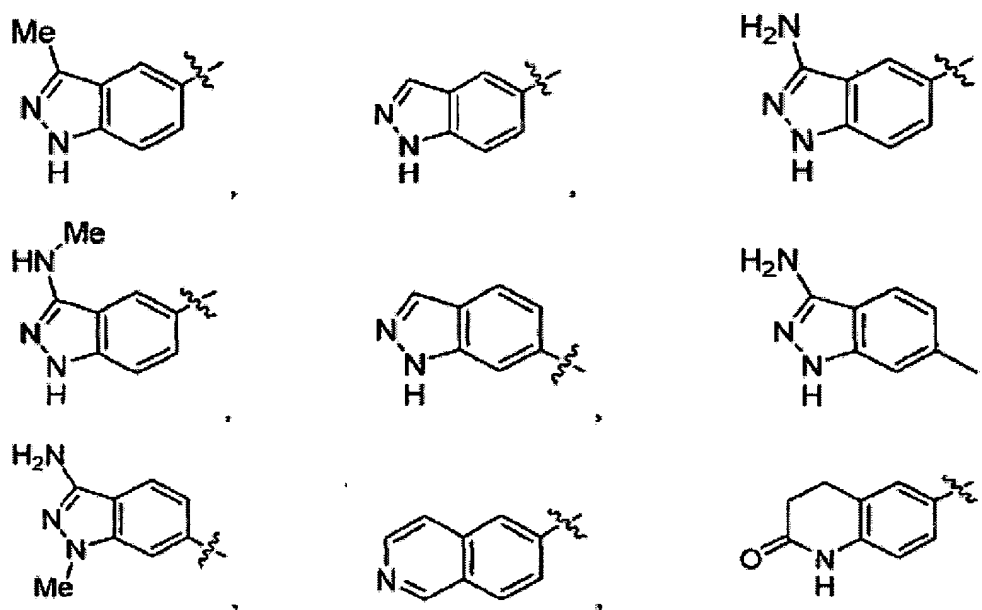
ftalazinila, naftiridinila, tienopiridinila, benzodioxolila, isoindolinonila, quinazolinila ou cinolinila. Em outras formas de realização, R^2 é selecionado de isoquinolinila, 1H-indazolila, tiazolopiridinila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, ftalazinila, indolin-2-onila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-onila, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazol-2(3H)-onila, benzo[d]imidazol-2(3H)-onila, 1,6-naftiridinila, quinazolin-7-ila ou cinolin-6-ila. Em outras formas de realização, R^2 é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-6-ila, 3-amino-1H-indazol-5-ila, 3-amino-1H-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metilamino-1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ila, 1-hidroxiftalazin-6-ila, ftalazin-6-ila, indolin-2-on-5-ila, 3-metilindolin-2-on-5-ila, 3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3-(1H-imidazol-5-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-on-6-ila, benzo[d]isoxazol-5-ila, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ila, 1,6-naftiridin-2-ila, quinazolin-7-ila ou cinolin-6-ila.

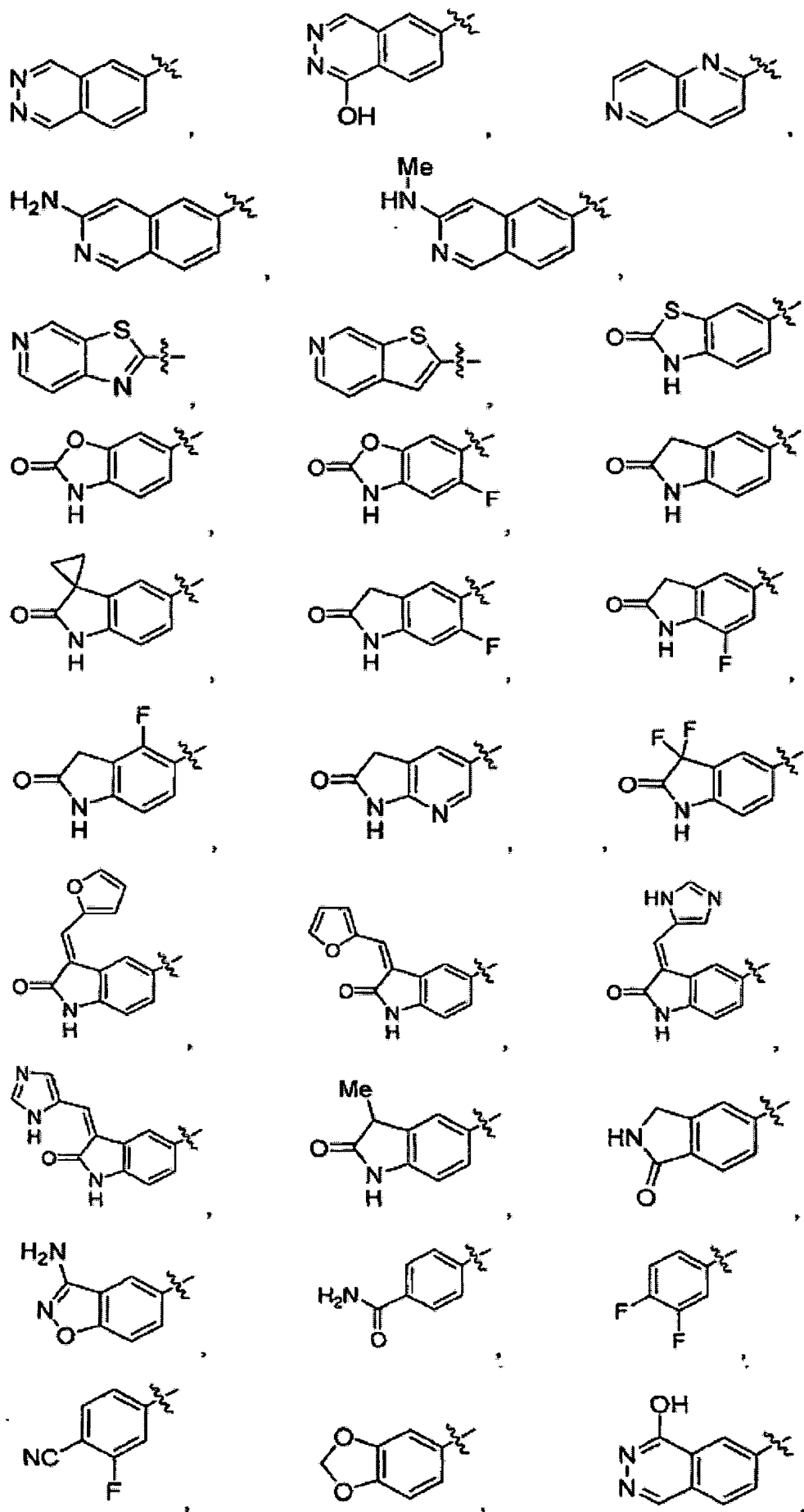
Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^2 é selecionado de um dos seguintes grupos que podem ser opcionalmente substituídos e onde a linha ondulada indica o ponto de ligação ao tiazol:

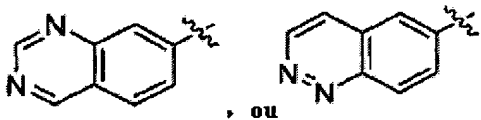




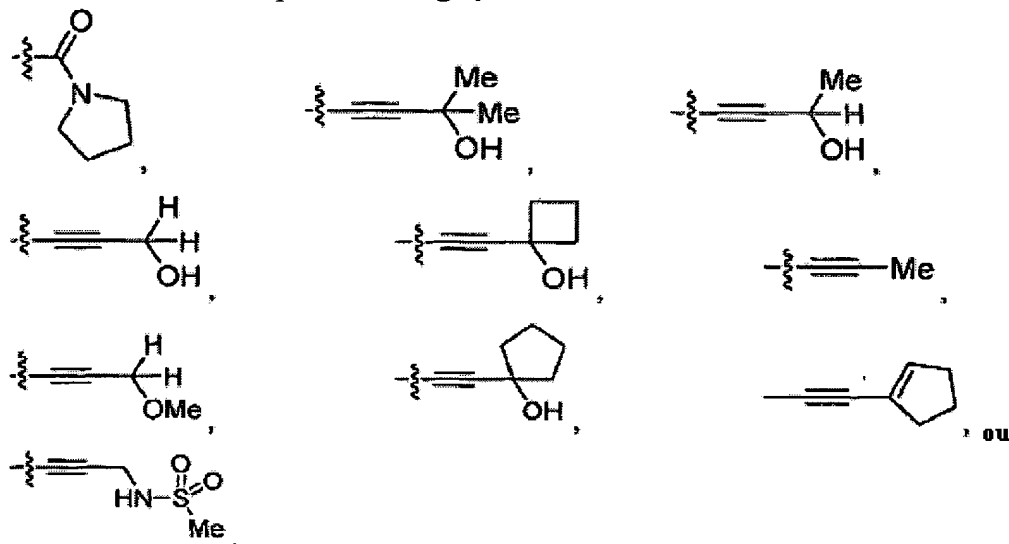
Em algumas formas de realização do composto da Fórmula II, R^2 é selecionado de um dos seguintes grupos onde a linha ondulada indica o ponto de ligação ao tiazol







5



10

15

farmaceuticamente aceitável é selecionado de um sal de cloreto ou trifluoroacetato. Em algumas de tais formas de realização, o sal é um sal de trifluoroacetato de amônio, cloreto ou cloridreto de amônio.

1.3 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM

5 Os compostos da Fórmula I e Fórmula II ou qualquer uma das formas de realização destes ou um sal, hidrato ou estereoisômero destes farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para preparar composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária simples. Portanto, em algumas formas de realização, a invenção fornece uma composição farmacêutica que
10 inclui um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou um sal, hidrato ou estereoisômero destes farmaceuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas e formas de dosagem individuais da invenção podem ser adequadas para administração oral, mucósica (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular,
15 injeção de bolo, intra-arterial ou intravenosa), transdérmico ou tópico. As composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção tipicamente também compreendem um ou mais carregadores, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Formas de dosagem estéreis também são consideradas.

20 O termo “composição” como aqui usado é intencionado a abranger um produto que compreende os ingredientes específicos (e nas quantidades especificadas, se indicadas), assim como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados. O termo carregador, excipiente ou diluente “farmaceuticamente
25 aceitável” significa que o carregador, excipiente ou diluente é compatível com os outros ingredientes da formulação e não é nocivo ao seu receptor. A composição de formulação pode melhorar uma ou mais propriedades farmacocinéticas (por exemplo, biodisponibilidade oral, permeabilidade membrana) de um composto da invenção (aqui aludido como o ingrediente

ativo).

As composições farmacêuticas da invenção podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica. Todos
5 métodos incluem a etapa de levar o ingrediente ativo tal como um composto de qualquer uma das formas de realização em associação com o carregador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. No geral, as composições farmacêuticas são preparadas levando-se uniforme e intimamente o
10 ingrediente ativo em associação com um carregador líquido ou um carregador sólido finamente dividido ou ambos e depois, se necessário, dar forma ao produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto objeto ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado no paciente.

Em algumas formas de realização, as composições farmacêuticas incluem um composto da Fórmula I ou Fórmula II da invenção
15 ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmacêuticamente aceitáveis e pelo menos um agente terapêutico adicional. Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não são limitados àqueles listados acima. Tais composições podem incluir um ou mais carregadores, excipientes
20 ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

A composição, forma e tipo de formas de dosagem da invenção tipicamente variarão dependendo do seu uso. Por exemplo, uma forma de dosagem usada no tratamento agudo de uma doença ou uma doença relacionada pode conter quantidades grandes de um ou mais dos ingrediente
25 ativos que a mesma compreende do que uma forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades melhores de um ou mais dos ingrediente ativos que a mesma compreende do que uma forma de dosagem oral usada para tratar a mesma doença ou distúrbio. Estes e outros modos em que as

formas de dosagem específicas abrangidas por esta invenção variarão uma da outra estará facilmente evidente àqueles habilitados na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Mack Publishing, Easton PA 2000. Os exemplos de formas de dosagem incluem, mas não são

5 limitados a, tabletes; capsuletas; cápsulas, tais como cápsulas de gelatina elástica macia; selos; comprimidos; pastilhas; dispersões; supositórios; ungüentos; emplastros (cataplasmas); pastas; pós; curativos; cremes; emplastros; soluções; ataduras; aerossóis (por exemplo, pulverizações nasais ou inaladores); géis; formas de dosagem líquidas adequadas para a

10 administração oral ou mucósica a um paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo), soluções e elixires; formas de dosagem líquidas particularmente adequadas para a administração parenteral a um paciente; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos)

15 que podem ser reconstituídos para fornecer formas de dosagem líquidas adequadas para a administração parenteral a um paciente.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para o uso oral, por exemplo, como tabletes, comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou

20 grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires. As composições intencionadas para o uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados de agentes adoçantes, flavorizantes, agentes corantes e

25 agentes conservantes de modo a fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os tabletes contêm o ingrediente ativo em mistura com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de tabletes. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio,

lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegrantes, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo amido, gelatina ou acácia e agentes de lubrificação, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os tabletes podem
5 ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e deste modo fornece uma ação prolongada em um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila podem ser utilizados. Estes também podem ser
10 revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes U.S. Nºs 4.256.108, 4.160.452 e 4.265.874 para formar tabletes terapêuticos osmóticos para a liberação controlada.

Formulações para o uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com
15 um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim ou como cápsulas de gelatina moles em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura
20 com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidróxi-propilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectação podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo
25 lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo estearato de polióxi-etileno ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como

monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de etileno
óxido com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol,
por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas
também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo p-
5 hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou
mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como
sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas colocando-se em
suspensão o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo óleo de
10 amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco ou em um óleo
mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um
agente espessante, por exemplo cera de abelhas, parafina dura ou álcool
cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima e agentes
flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral
15 palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um anti-
oxidante tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de
uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em
mistura com um agente de dispersão ou umectação, agente de suspensão e um
20 ou mais conservantes. Os agentes de dispersão ou umectação e agentes de
suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima.
Os excipientes adicionais, por exemplo agentes adoçantes, flavorizantes e
corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem
25 estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo
vegetal, por exemplo óleo de oliva ou óleo de amendoim ou um óleo mineral,
por exemplo parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsificantes
adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, por exemplo goma
acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por

exemplo feijão soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de sorbitano e produtos condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também

5 podem conter agentes adoçantes e flavorizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante e flavorizante e agentes corantes.

10 As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando estes agentes de dispersão ou umectação e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma

15 solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butano diol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis, fixos são convencionalmente utilizados como um

20 solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo brando pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico encontra uso na preparação de injetáveis.

As composições farmacêuticas também podem ser administradas na forma de supositórios para a administração retal do medicamento. Estas composições podem ser preparadas misturando-se o

25 medicamento com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas ordinárias mas líquido na temperatura retal e portanto fundirá no reto para liberar o medicamento. Tais materiais incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Para o uso tópico, cremes, ungüentos, gelatina, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da invenção são utilizados. Como aqui usada, a aplicação tópica é também intencionada a incluir o uso de líquidos para a limpeza bucal e gargarejo.

5 Igual às quantidades e tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores tais como, mas não limitado à via pela qual a mesma deva ser administrada aos pacientes. Entretanto, as formas de dosagem típicas da invenção compreendem um composto da invenção da Fórmula I ou
10 Fórmula II ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmaceuticamente aceitáveis em uma quantidade de 0,1 mg a 1500 mg por unidade para fornecer doses de cerca de 0,01 até 200 mg/kg por dia.

A invenção fornece ainda o uso de um composto da Fórmula I ou Fórmula II ou qualquer uma das formas de realização deste ou um sal,
15 hidrato ou estereoisômero deste farmaceuticamente aceitáveis, na preparação de uma composição farmacêutica ou medicamento. Em algumas formas de realização, a composição ou medicamento podem ser usados para tratar uma doença mediada por uma quinase tal como PKB. Em algumas formas de realização, a doença é mediada pela PKB α . Em algumas formas de
20 realização, a doença é câncer e em algumas formas de realização, o câncer é um tumor sólido.

1.4 MÉTODOS DE TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE ESTADOS DE DOENÇA

Os compostos da invenção podem ser usados para tratar ou
25 prevenir vários distúrbios relacionados com a quinase. Assim, a presente invenção fornece métodos para tratar ou prevenir tais distúrbios. Em algumas formas de realização, a invenção fornece um método para tratar um distúrbios mediado pela quinase em um paciente que inclui administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das formas de

realização da invenção ou uma composição farmacêutica ao paciente. Em algumas formas de realização, o paciente é um mamífero e em algumas formas de realização é um ser humano. Em algumas formas de realização o distúrbio é mediado pela IGF-IR, Receptor de Insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM2, ROCK2, GSK3 ou um complexo de CDK. Em algumas formas de realização, o distúrbio é mediado pela PKB. Em algumas formas de realização, a administração do composto ou composição farmacêutica produz a inibição seletiva de PKB e em alguns casos PKB α , no paciente depois da administração. Em algumas formas de realização, o distúrbio é o câncer. A presente invenção fornece assim métodos para tratar ou prevenir estados de doença mediados pela PKB, tais como câncer. Em algumas formas de realização, o câncer é um tumor tal como um tumor sólido.

Os compostos da invenção também podem ser usados para tratar distúrbios relacionados com a proliferação. Assim, a invenção fornece ainda métodos para tratar tais distúrbios relacionado com a proliferação em um paciente. Tais métodos incluem administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou composição farmacêutica de qualquer uma das formas de realização. Em algumas formas de realização, o paciente é um mamífero. Em algumas formas de realização, o mamífero é um ser humano. Em algumas formas de realização, o distúrbio relacionado com a proliferação é o crescimento celular anormal. Em outras formas de realização, o distúrbio é a inflamação ou um distúrbio relacionado com a inflamação. Ainda em outras formas de realização, o distúrbio é uma doença metabólica tal como a diabete. Ainda em outras formas de realização, o distúrbio é câncer. Em algumas formas de realização, o câncer é um tumor sólido.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de um composto da Fórmula I ou Fórmula II da invenção ou um sal, solvato

farmaceuticamente aceitáveis, hidrato ou estereoisômero deste no tratamento ou prevenção agudos ou crônicos de um câncer ou outra doença ou condição variará com a natureza e agressividade da condição e a via pela qual o ingrediente ativo é administrado. A dose e em alguns casos a frequência de dose, também variará de acordo com a condição a ser tratada, a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Os regimes de dosagem adequados podem ser facilmente selecionados por aqueles habilitados na técnica com a devida consideração de tais fatores. Em uma forma de realização, a dose administrada depende do composto específico a ser usado e do peso e condição do paciente. No geral, a dose por dia está na faixa de cerca de 0,001 a 100 mg/kg, preferivelmente de cerca de 1 até 25 mg/kg, mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 5 mg/kg. Para o tratamento de seres humanos tendo um câncer, cerca de 0,1 mg a cerca de 15 g por dia são administrados em cerca de uma a quatro divisões ao dia, preferivelmente de 10 mg até 12 g por dia, mais preferivelmente de 40 mg até 500 mg por dia. Em uma forma de realização compostos da invenção são administrados de 40 mg até 500 mg por dia em cerca de uma a quatro divisões ao dia. Adicionalmente, a dose diária recomendada pode ser administrada em ciclos como agentes únicos ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Em uma forma de realização, a dose diária é administrada em uma dose única ou em doses igualmente dividida. Em uma forma de realização relacionada, a dose diária recomendada pode ser administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, quatro vezes por semana ou cinco vezes por semana.

Os compostos da invenção podem ser administrados para fornecer a distribuição sistêmica do composto dentro do paciente. Portanto, em algumas formas de realização, os compostos da invenção são administrados para produzir um efeito sistêmico no corpo.

Os compostos da invenção também podem ser administrados

diretamente a um sítio afetado por uma condição, como, por exemplo, um no tratamento de uma área acessível da pele ou um câncer esofágico.

Como indicado acima, os compostos da invenção podem ser administrados por intermédio da administração oral, mucósica (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção de bolo, intra-arterial ou intravenosa), transdérmica ou tópica. Em algumas formas de realização, os compostos da invenção são administrados por intermédio da administração mucósica (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção de bolo, intra-arterial ou intravenosa), transdérmica ou tópica. Em outras formas de realização, os compostos da invenção são administrados por intermédio da administração oral. Ainda em outras formas de realização, os compostos da invenção não são administrados por intermédio da administração oral.

Quantidades terapeuticamente eficazes diferentes podem ser aplicáveis por condições diferentes, como será facilmente conhecido por aqueles de habilidade comum na técnica. Similarmente, quantidades suficiente para tratar ou prevenir tais condições, mas insuficientes para causar ou suficientes para reduzir, os efeitos adversos associados com as terapias convencionais também são abrangidas pelas quantidades de dosagem e os programas de frequência de dose descritos acima.

Alguns métodos da invenção compreendem a administração de um composto da invenção e um agente terapêutico adicional (isto é, um agente terapêutico outro que não um composto da invenção). Assim, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não são limitados a, antibióticos, agentes anti-eméticos, antidepressivos, agentes antifúngicos, agentes anti-inflamatórios, agentes antineoplásticos, agentes antivirais, agentes citotóxicos e outros agentes

anticâncer, agentes imunomodulatórios, alfa-interferons, β -interferons, agentes de alquilação, hormônios e citocinas. Em uma forma de realização, a invenção abrange a administração de um agente terapêutico adicional que demonstra a atividade anticâncer. Em uma outra forma de realização, um agente terapêutico adicional que demonstra a atividade citotóxica é administrado a um paciente tal como um paciente com câncer.

Os compostos da invenção e os outros agentes terapêuticos podem atuar aditivamente ou, preferivelmente, sinergisticamente. Em algumas formas de realização, uma composição que compreende um composto da invenção é administrada concorrentemente com a administração de um outro agente terapêutico, que pode ser parte da mesma composição ou pode estar em uma composição diferente daquela que compreende o composto da invenção. Em outras formas de realização, um composto da invenção é administrado antes ou subsequente à administração de um outro agente terapêutico. Ainda em outras formas de realização, um composto da invenção é administrado a um paciente que não passou anteriormente ou não está correntemente passando por tratamento com um outro agente terapêutico. Um composto da invenção pode ser administrado a um paciente que tem tido, está correntemente passando ou está programado para receber a terapia de radiação. Em algumas formas de realização, o paciente é um paciente com câncer.

Quando administrados como uma combinação, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou seqüencialmente em tempos diferentes ou os agentes terapêuticos podem ser dados como uma composição única. A frase “co-terapia” (ou “terapia de combinação”), na definição do uso de um composto da presente invenção e um outro agente farmacêutico, é intencionado a abranger a administração de cada agente em uma maneira seqüencial em um regime que fornecerá efeitos benéficos da combinação

medicamentosa e é intencionado também a abranger a co-administração destes agentes em uma maneira substancialmente simultânea, tal como em uma única cápsula tendo uma razão fixa destes agentes ativos ou em cápsulas múltiplas, separadas para cada agente. Especificamente, a administração dos compostos da presente invenção pode estar em conjunção com terapias adicionais conhecidas por aqueles habilitados na técnica na prevenção ou tratamento da neoplasia, tal como com a terapia de radiação ou com agentes citostáticos ou citotóxicos.

Se formulada como uma dose fixa, tais produtos de combinação utilizam os compostos desta invenção dentro das faixas de dosagem aceitas. Os compostos da Fórmula I ou Fórmula II também podem ser administrados seqüencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação de combinação é inadequada. A invenção não é limitada na seqüência de administração visto que os compostos da invenção podem ser administrados antes, simultaneamente com ou depois da administração de um agentes anticâncer ou citotóxico conhecido.

Existem grandes números de agentes antineoplásticos disponíveis em uso comercial, na avaliação clínica e no desenvolvimento pré clínico, que podem ser selecionados para o tratamento da neoplasia pela quimioterapia medicamentosa de combinação. Tais agentes antineoplásticos caem em diversas categorias principais, a saber, agentes tipo antibiótico, agentes alquiladores, agentes antimetabólitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo interferon e uma categoria de agentes mistos.

Uma primeira família de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção consiste de agentes antineoplásticos tipo antimetabólito/ inibidor da timidilato sintase. Os agentes antineoplásticos antimetabólitos adequados podem ser selecionados de, mas não são limitados ao grupo consistindo de 5-FU-fibrinogênio, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur,

Ciba-Geigy CGP30694, ciclopentil citosina, fosfato estearato de citarabina, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de
 5 fludarabina, 5-fluorouracila, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracila, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-
 10 AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexato, inibidores da tirosina quinase, Taiho UFT e uricitina.

Uma segunda família de agentes antineoplásticos que pode ser usada em combinação com os compostos da presente invenção consiste de agentes antineoplásticos tipo alquilante. Os agentes antineoplásticos tipo
 15 alquilante adequados podem ser selecionados de, mas não são limitados ao grupo consistindo de Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucila, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatina, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-I53, clorambucila, cisplatina, ciclofosfamida, American Cyanamid
 20 CL-286558, Sanofi CY233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, difenil-espiromustina, diplatina citostática, derivados de distamicina da Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-245I7, estramustina fosfato sódico, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatina, lomustina,
 25 mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatina e trimelamol.

Uma terceira família de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção consiste de agentes antineoplásticos tipo antibiótico. Os agentes antineoplásticos tipo antibiótico adequados podem ser selecionados de, mas não são limitados ao

5 grupo consistindo de Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto A-20141, Ajinomoto A-3, anisomicinas da Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers

10 BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, acetato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarrubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-

15 fibrinogênio, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, cazusamicina, cesarrirrodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa

20 Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogarila, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina,

25 pirindanicina A, Tobishi RA-1, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, sivenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-2102O, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina,

tricrozarin A, Upjohn U73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 e zorrubicina.

Uma quarta família de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção consiste de

5 uma família mista de agentes antineoplásticos, incluindo agentes que interagem com tubulina, inibidores da topoisomerase II, inibidores da topoisomerase I e agentes hormonais, selecionados de, mas não limitados ao grupo consistindo de α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinila, ansacrina, Angiostat,

10 ancinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginase, Avarol, bacarin, batracilin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boro-10, bromo-fosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773,

15 caracemida, cloridreto de carmetizol, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, ICN composto 1259, ICN composto 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm,

20 citochalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, DABIS maleato, dacarbazina, dateliptínio, didemnina-B, éter de diematoporfirina, diidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptínio, Tsumura EPMTTC, as epotilonas, ergotamina, etoposida, etretinato,

25 fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de gálio, gencvadafnina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoarringtonina, hidroxiuréia, BTG ICRF-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623,

leucorregulina, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Men-el Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilanilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafide, mitoquidona mopidamol, 5 motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, desidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC₆04782, NCI NSC-95580, ocreotide, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, Warner-Lambert 10 PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptídeo D, piroxantrona, poliematoporfirina, ácido polipréico, Efamol porfirina, probimane, procarbazona, proglumida, Invitron protease nexina I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinóico, Rhone-Poulenc RP-49532, 15 Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermânio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, Estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI- 20 0303, teniposida, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecano, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ucrânia, Eastman Kodak USB006, acetato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, vitanolidas e Yamanouchi YM-534.

25 Alternativamente, os presentes compostos também podem ser usados em co-terapias com outros agentes anti-neoplásticos, tais como acemanana, aclarrubicina, aldesleucina, alentuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, anrubicina, ansacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, aneastim, ARGLABIN, trióxido arsênico,

BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina,
 celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA
 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelina, dexrazoxana,
 dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina,
 5 bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracila, HIT diclofenaco,
 interferon alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina,
 edrecolomab, eflomitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de
 etoposida, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de
 fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de gálio, gencitabina,
 10 gentuzumab zogamicina, combinação de gimeracil/ oteracil/tegafur,
 glicopina, goserelina, heptaplatina, gonadotropina coriônica humana, alfa
 fetoproteína fetal humana, ácido ibandrônico, idarrubicina, (imiquimod,
 interferon alfa, interferon alfa, natural, interferon alfa-2, interferon alfa-2a,
 interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon alfacon-1,
 15 interferon alfa, natural, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b,
 interferon gama, interferon gama-1a natural, interferon gama-1b, interleucina-
 1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult),
 leflunomida, lenograstim, acetato de lentinan, letrozol, leucócito alfa
 interferon, leuprorelina, levamisol + fluorouracila, liarozol, lobaplatin,
 20 lonidamina, lovastatin, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida,
 mifepristona, miltefosina, mirimostim, RNA de filamento duplo
 desemparelhado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim,
 nafarelin, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatina, nilutamida,
 noscapina, nova proteína estimuladora de eritropoiese, NSC 631570
 25 octreotide, oprelvecina, osaterona, oxaliplatina, paclitaxel, ácido pamidrônico,
 pegaspargase, peginterferon alfa-2b, poliacetato sódico de pentosan,
 pentostatina, picibanila, pirarrubicina, anticorpo policlonal antitimócito de
 coelho, polietileno glicol interferon alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno,
 raltitrexed, rasburicase, rênio Re 186 etidronato, RII retinamida, rituximab,

romurtida, samário (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloreto de estrôncio-89, suramin, tasonermin, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, teniposida, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasin, tirotropina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-iodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelin, fator alfa de necrose de tumor, natural, ubenimex, vacina do câncer de bexiga, vacina de Maruyama, vacina de lisato de melanoma, valrubicina, verteporfin, vinorrelbina, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, ou ácido zoldrônico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleotídeo de antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracila, etanidazol, fenretinida, filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, gastrin 17 imunogênico, terapia de gene HLA-B7 (Vical), fator estimulador de colônia de granulócito macrófago, diidrocloreto de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, TM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), câncer MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 e Fc MAb (Medarex), 105AD7 MAb idiotípico (CRC Technology), CEA MAb idiotípico (Trilex), LYM-1-iodo 131 MAb (Techniclone), mucina-ítrio 90 MAb epitelial polimórfico (Antisoma), marimastat, menogarila, mitumomab, motexafin gadolínio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplatin, fenilacetato de sódio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoietina, estanho etil etiopurpurina, tirapazamina, vacina do câncer (Biomira), vacina de melanoma (New York University), vacina de melanoma (Sloan Kettering Institute), vacina de oncolisato de melanoma (New York Medical College), vacina de lisatos de célula de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) ou

valspodar.

Os compostos da invenção podem ser usados ainda com inibidores de VEGFR. Outros compostos descritos nas seguintes patentes e pedidos de patente podem ser usados em terapia de combinação: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 e WO 00/02871.

Em algumas formas de realização, a combinação compreende uma composição da presente invenção em combinação com pelo menos um agente anti-angiogênico. Os agentes são inclusivos de, mas não limitado às composições químicas sinteticamente preparadas *in vitro*, anticorpos, regiões de ligação de antígeno, radionuclídeos e combinações e conjugados destes.

Um agente pode ser um agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina ou, mais no geral, pode atuar para inibir ou estimular o seu alvo (por exemplo, ativação ou inibição de receptor ou enzima) e deste modo promover a morte celular ou a parada do crescimento celular.

Os agentes antitumor exemplares incluem HERCEPTIN[®] (trastuzumab), que pode ser usada para tratar câncer mamário e outras formas de câncer e RITUXAN[®] (rituximab), ZEVALIN[®] (ibritumomab tiuxetan) e LYMPHOCIDE[®] (epratuzumab), que podem ser usados para tratar linfoma de não Hodgkin e outras formas de câncer, GLEEVAC[®] que pode ser usado para tratar a leucemia mielóide crônica e tumores estrômicos gastrointestinais e BEXXAR[®] (iodo 131 asitumomab) que pode ser usado para o tratamento de linfoma de não Hodgkins.

Os agentes anti-angiogênicos exemplares incluem ERBITUX[®] (IMC-C225), KDR (receptor do domínio de quinase) agentes inibitórios (por exemplo, anticorpos e regiões de ligação de antígeno que especificamente

ligam-se ao receptor do domínio de quinase), agentes anti-VEGF (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente ligam-se a VEGF ou receptores de VEGF solúveis ou uma região de ligação de ligando deste) tal como AVASTIN[®] ou VEGF-TRAP[®] e agentes
5 receptores anti-VEGF (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a este), agentes inibidores de EGFR (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a este) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib), agentes anti-Ang1 e anti-Ang2
10 (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente a este ou aos seus receptores, por exemplo, Tie2/Tek) e agentes inibidores da anti-Tie2 quinase (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a este). As composições farmacêuticas da presente invenção também podem incluir um ou mais
15 agentes (por exemplo, anticorpos, regiões de ligação de antígeno ou receptores solúveis) que especificamente se ligam e inibem a atividade de fatores de crescimento, tais como antagonistas do fator de crescimento de hepatócito (HGF, também conhecido como Fator Scatter) e anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam ao seu receptor
20 “c-met”.

Outros agentes anti-angiogênicos incluem Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, Publicação U.S. Nº 2003/0162712; Patente U.S. Nº 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno ou antagonistas do receptor de TWEAK
25 solúvel que se ligam especificamente; ver, Wiley, Patente U.S. Nº 6.727.225), domínio de distintegrina ADAM para antagonizar a ligação de integrina aos seus ligandos (Fanslow *et al.*, Publicação U.S. Nº 2002/0042368), receptor anti-eph e/ou anticorpos anti-efrina ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente (Patentes U.S. Nºs 5.981.245, 5.728.813, 5.969.110,

6.596.852, 6.232.447, 6.057.124 e membros da família de patente destas) e antagonistas anti-PDGF-BB (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente) assim como anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente aos ligandos de PDGFBB e agentes inibidores da PDGFR quinase (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a este).

os agentes anti-angiogênicos/antitumor adicionais incluem: SD-7784 (Pfizer, USA); cilengitide (Merck KGaA, Alemanha, EPO 770622); pegaptanib octassódico, (Gilead Sciences, USA); Alfaestatina, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgene, USA, US 5712291); ilomastat, (Arriva, USA, US 5892112); emaxanib, (Pfizer, USA, US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suíça); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, USA); alfa-D148 Mab, (Amgen, USA); CEP-7055, (Cephalon, USA); anti-Vn Mab, (Crucell, Países Baixos) DAC:antiangiogênico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japão); SU-0879, (Pfizer, USA); CGP-79787, (Novartis, Suíça, EP 970070); ARGENT technology, (Ariad, USA); Y1GSR-Stealth, (Johnson & Johnson, USA); fragmento de fibrinogênio-E, (BioActa, UK); inibidor da angiogênese, (Trigen, UK); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236, (Pfizer, USA); ABT-567, (Abbott, USA); Metaestatina, (EntreMed, USA); inibidor de angiogênese, (Tripep, Suécia); maspin, (Sosei, Japão); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00, (IVAX, USA); Benofin, (Lane Labs, USA); Tz-93, (Tsumura, Japão); TAN-1120, (Takeda, Japão); FR-111142, (Fujisawa, Japão, JP 02233610); fator de plaqueta 4, (RepliGen, USA, EP 407122); antagonista do fator de crescimento endotelial vascular, (Boreon, Dinamarca); terapia do câncer, (University of South Carolina, USA); bevacizumab (pINN), (Genentech, USA); inibidores de angiogênese, (SUGEN, USA); XL 784, (Exelixis, USA); XL 647, (Exelixis, USA); MAb,

alfa5beta3 integrina, segunda geração, (Applied Molecular Evolution, USA e
 MedImmune, USA); terapia de gene, retinopatia, (Oxford BioMedica, UK);
 cloridreto de enzastaurin (USAN), (Lilly, USA); CEP 7055, (Cephalon, USA
 e Sanofi-Synthelabo, França); BC1, (Genea Institute of Cancer Research,
 5 Itália); inibidor de angiogênese, (Alchemia, Austrália); antagonista de VEGF,
 (Regeneron, USA); rBPI 21 e antiangiogênico derivado de BPI, (XOMA,
 USA); PI 88, (Progen, Austrália); cilengitide (p1NN), (Merck KGaA,
 Alemanha; Munich Technical University, Alemanha, Scripps Clinic e
 Research Foundation, USA); cetuximab (INN), (Aventis, França); AVE 8062,
 10 (Ajinomoto, Japão); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nova Zelândia);
 SG 292, (Telios, USA); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, USA); ATN
 161, (Attenuon, USA); ANGIOSTATINA, (Boston Childrens Hospital,
 USA); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474,
 (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458,
 15 (Praecis, USA); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca,
 UK); vatalanib (pINN), (Novartis, Suíça e Schering AG, Alemanha);
 inibidores do caminho do fator de tecido, (EntreMed, USA); pegaptanib
 (Pinn), (Gilead Sciences, USA); xantorrizol, (Yonsei University, Coreia do
 Sul); vacina, com base em gene, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research
 20 Foundation, USA); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of
 California em San Diego, USA); PX 478, (ProlX, USA); METASTATINA,
 (EntreMed, USA); troponina (Harvard University, USA); SU 6668, (SUGEN,
 USA); OXI4503, (OXIGENE, USA); o-guanidinas, (Dimensional
 Pharmaceuticals, USA); motuporamina C, (British Columbia University,
 25 Canadá); CDP 791, (Celltech Group, UK); atiprimod (pINN),
 (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japão); CYC 381, (Harvard
 University, USA); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacina, angiogênese,
 (EntreMed, USA); inibidor ativador da uroquinase de plasminogênio,
 (Dendreon, USA); oglufanida (pINN), (Melmotte, USA); inibidores de HIF-

1alfa, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, USA); BAY RES 2622, (Bayer, Alemanha); Angiocidin, (InKine, USA); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Coréia do Sul); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, (ExonHit, França); CP 868596, (Pfizer, USA); CP 564959, (OSI, USA); CP 547632, (Pfizer, USA); 786034, (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japão); sistema de liberação de medicamento, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); anginex, (Maastricht University, Países Baixos e Minnesota University, USA); ABT 510, (Abbott, USA); AAL 993, (Novartis, Suíça); VEGI, (ProteomTech, USA); inibidores do fator alfa de necrose de tumor (National Institute on Aging, USA); SU 11248, (Pfizer, USA e SUGEN USA); ABT 518, (Abbott, USA); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, USA e EntreMed, USA); MAb, KDR, (ImClone Systems, USA); MAb, alfa5beta1, (Protein Design, USA); inibidor da KDR quinase, (Celltech Group, UK e Johnson & Johnson, USA); GFB 116, (South Florida University, USA e Yale University, USA); CS 706, (Sankyo, Japão); pró medicamento de combretastatina A4, (Arizona State University, USA); condroitinase AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemanha); AGM 1470, (Harvard University, USA, Takeda, Japão e TAP, USA); AG 13925, (Agouron, USA); Tetratiomolibdato, (University of Michigan, USA); GCS 100, (Wayne State University, USA) CV 247, (Ivy Medical, UK); CKD 732, (Chong Kun Dang, Coréia do Sul); MAb, fator de crescimento do endotélio vascular, (Xenova, UK); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japão); RG 13577, (Aventis, França); WX 360, (Wilex, Alemanha); esqualamina (pINN), (Genaera, USA); RPI 4610, (Sirna, USA); terapia do câncer, (Marinova, Austrália); inibidores de heparanase, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Coréia do Sul); Honokiol, (Emory University, USA); ZK CDK, (Schering AG, Alemanha); ZK Angio, (Schering AG, Alemanha); ZK 229561, (Novartis, Suíça e Schering AG, Alemanha); XMP 300, (XOMA,

USA); VGA 1102, (Taisho, Japão); moduladores do receptor de VEGF, (Pharmacopeia, USA); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems, USA); Vasostatina, (National Institutes of Health, USA); vacina, Flk-1, (ImClone Systems, USA); TZ 93, (Tsumura, Japão); TumStatin, (Bet Israel Hospital, USA); FLT1 truncado solúvel (receptor do fator de crescimento endotelial vascular 1), (Merck & Co, USA); ligandos Tie-2, (Regeneron, USA); e, inibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA). Alternativamente, os presentes compostos também podem ser usados em co-terapias com outros agentes anti-neoplásticos, tais como antagonistas de VEGF, outros inibidores da quinase incluindo inibidores de p38, inibidores de KDR, inibidores de EGF e inibidores de CDK, inibidores de TNF, inibidores de metaloproteinases de matriz (MMP), inibidores de COX-2 incluindo celecoxib, NSAID's ou inibidores de $\alpha_v\beta_3$.

2. EXEMPLOS E TRABALHO

Os compostos da Fórmula I e Fórmula II foram preparados de acordo com os seguintes esquemas sintéticos e exemplos individuais aqui detalhados. Os compostos foram nomeados usando Chemdraw Ultra, v.8.07. Estes esquemas e exemplos são fornecidos apenas para os propósitos de ilustração e não são intencionados limitar o escopo da invenção.

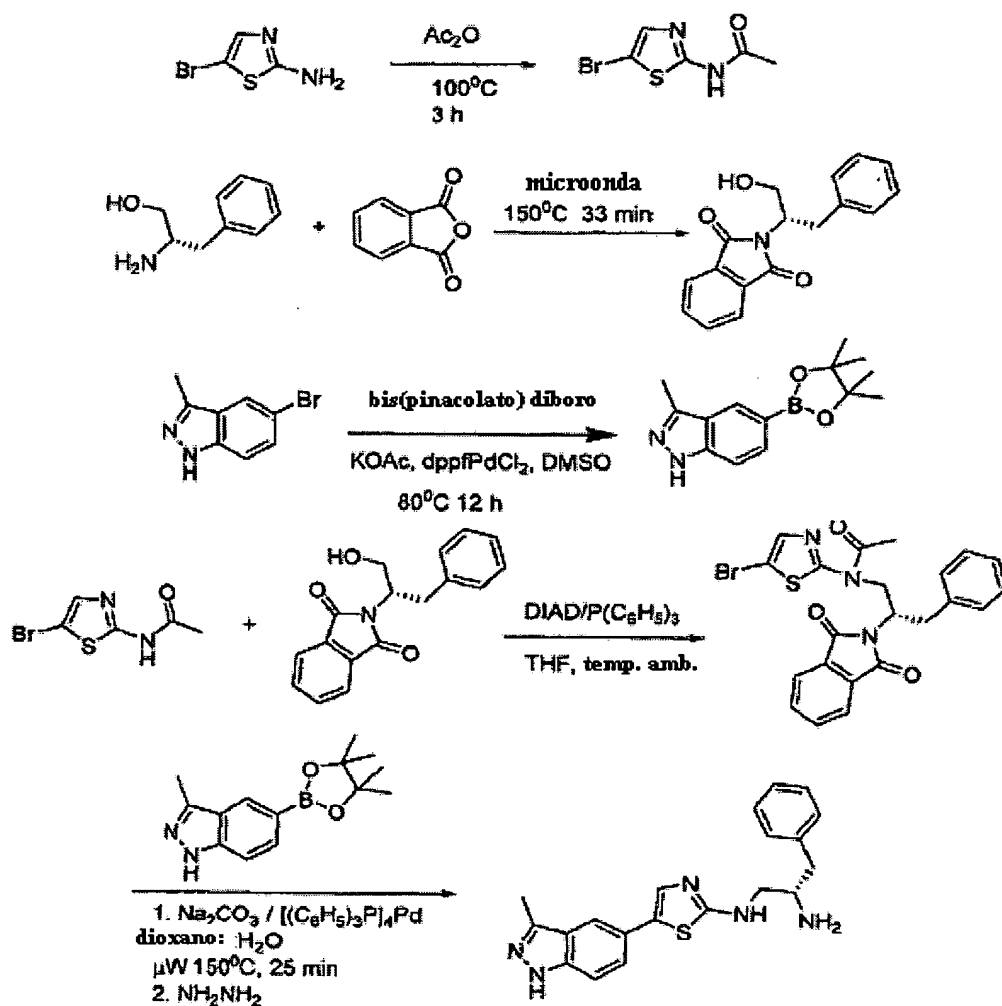
A menos que de outro modo mencionado, todos materiais foram obtidos a partir de fornecedores comerciais e foram usados sem outra purificação. Solventes anidros tais como DMF, THF, DCM e tolueno foram obtidos da Aldrich Chemical Company. Todas as reações que envolvem compostos sensíveis ao ar ou umidade foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio. A cromatografia cintilante foi realizada usando gel de sílica da Aldrich Chemical Company (200 a 400 malhas, 60A) ou coluna pré empacotada Biotage. A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada com placas Analtech gel TLC (250 μ m). a TLC preparativa foi realizada com

placas de gel de sílica da Analtech (1000-2000.mu.). a HPLC preparativa foi conduzida em um sistema de HPLC Varian, Shimadzu, Beckman ou Waters com 0,1% de TFA/H₂O e 0,1% de TFA/CH₃CN como fase móvel. A taxa de fluxo foi a 20 ml/minuto e o método de gradiente foi usado. Os espectros de ¹H RMN foram obtidos com espectrômetros FT RMN super condutores operando a 400 MHz ou um instrumento Varian 300 MHz. As mudanças químicas são expressadas em ppm a jusante do padrão interno de tetrametilsilano. Todos os compostos mostraram espectros de RMN compatíveis com as suas estruturas designadas. Os espectros de massa (MS) foram obtidos usando um espectrômetro de massa de eletropulverização Perkin Elmer-SCIEX API 165 (positivo e/ou negativo) ou um HP 1100 M SD LC-MS com ionização de eletropulverização e detecção quadripolar. Todas as partes são em peso e as temperaturas são em graus centígrados a menos que de outro modo indicado.

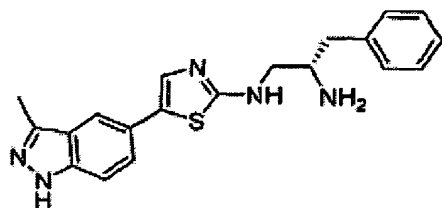
As seguintes abreviações são usadas: AcOH (ácido acético), ATP (trifosfato de adenosina), Boc (terc-butiloxicarbonila), Boc₂O (Anidrido Boc), Br₂ (bromo), t-BuOH (terc-butanol), CH₃CN ou ACN (acetonitrila), MeI (iodometano ou iodeto de metila), CCl₄ (tetracloreto de carbono), CHCl₃ (clorofórmio), CDCl₃ (clorofórmio deuterado), CD₃OD (d₄-metanol), CO₂ (dióxido de carbono), Cs₂CO₃ (carbonato de cézio), DIAD (azodicarboxilato de diisopropila), CuI (iodeto de cobre), DCM (diclorometano), dppf(1,1-difenilfosfinoferroceno), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (sulfóxido de dimetila), EDC 1-(cloridreto de 3-dimetilaminopropil)-3-(etil-carbodiimida), EtOAc (acetato de etila), EtOH (etanol), Et₂O (éter dietílico), Fe (ferro), g (grama), h (hora), H₂ (hidrogênio), H₂O (água), HCl (ácido clorídrico), H₂SO₄ (ácido sulfúrico), K₂CO₃ (carbonato de potássio), KOAc (acetato de potássio), KOH (hidróxido de potássio), LAH (alumino hidreto de lítio), LCMS (cromatografia líquida espectrometria de massa), LiCl (cloreto de lítio), MeOH (metanol), MgSO₄

(acetato de magnésio), mg (miligrama), min (minuto), ml (mililitro), NBS (N-bromossuccinamida), NMP (N-metilpirrolidona), Na_2SO_4 (acetato de sódio), NaHCO_3 (bicarbonato de sódio), Na_2CO_3 (carbonato de sódio), NaCl (cloreto de sódio), NaH (hidreto de sódio), NaHMDS (hexametilsilazano de sódio),
 5 NaOH (hidróxido de sódio), NaBH_4 (boroidreto de sódio), NH_4Cl (cloreto de amônio), Pd/C (paládio em carbono), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (cloreto de paládio bis(trifenilfosfino)), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dibenzilidenoacetona de paládio), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno, cloreto de paládio), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetracistrifenil-fosfino-paládio), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (hidróxido de paládio), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 10 (acetato de paládio), PMB (para metoxibenzila), PPh_3 (trifenilfosfino), RT (temperatura ambiente), SiO_2 (sílica), SOCl_2 (cloreto de tionila), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THE (tetraidrofurano) e Zn (zinco).

Esquema 1



Exemplo 1, N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:



Como mostrado no Esquema 1, o Exemplo 1 foi sintetizado partindo com 5-bromotiazol-2-amina e (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol comercialmente disponíveis. HRMS Teórico (M + H) 364,15904, encontrado 364,15915.

N-(5-bromotiazol-2-il)acetamida:

5-Bromotiazol-2-amina (6,0 g, 23 mmol) e anidrido acético (50 g, 490 mmol) foram carregados em um frasco de fundo redondo de 250 ml. A suspensão no frasco foi aquecida até 100° C. Depois de agitar por 3 horas, a mistura de reação foi esfriada e filtrada para produzir o produto bruto. O produto bruto foi carregado em um frasco de fundo redondo, 50 ml MeOH foi adicionado e a mistura foi aquecida ao refluxo. A mistura foi esfriada e o produto N-(5-bromotiazol-2-il)acetamida (4,5 g, 93%) foi obtido pela filtração. O produto coletado foi depois lavado com hexano. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS (API-ES) m/z (%): 221,0 (100%, M⁺ + H).

(S)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-il)isobenzofuran-1,3-diona:

Isobenzofuran-1,3-diona (4,40 g, 29,76 mmol) e (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (4,50 g, 29,76 mmol) foram carregados em um tubo de microonda de 20 ml junto com 10 ml de dioxano. O tubo de microonda foi aquecido até 150° C por 33 minutos em um Sintetizador de Smith. Depois que a reação foi completada, dioxano foi separado por evaporação e o resíduo foi passado através de uma almofada pequena de gel de sílica com DCM. O produto resultante (7,50 g, 89%) foi usado na etapa seguinte. LCMS (API-ES)

m/z (%): 282,2 (100%, $M^+ + H$).

(S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropil)acetamida:

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-acetamida) (442,0 mg, 2,0 mmol),
 5 (S)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-il)isoindolino-1,3-diona (281,0 mg, 1,0 mmol), trifenilfosfina (303,0 mg, 1,5 mmol) e THE (15,0 ml) foram carregados em um frasco de fundo redondo de 100 ml. A mistura de reação resultante foi uma suspensão. O frasco foi imerso em um banho de água gelada. Depois de agitar por 15 minutos sob nitrogênio, uma solução de
 10 DIAD (421,5 mg, 1,5 mmol) em 3,0 ml de THF foi lentamente adicionada ao frasco através de uma seringa. A mistura de reação tornou-se uma solução clara depois que a adição foi completa. Depois de 10 minutos, a mistura de reação foi levada até a temperatura ambiente pela remoção do banho de água gelada e a agitação foi continuada por 16 horas. THF foi separado por
 15 evaporação e o resíduo foi diluído com 40 ml de bicarbonato de sódio saturado e extraído com DCM (75 ml x 2). O resíduo foi submetido a uma purificação pela cromatografia de coluna em gel de sílica com hexano-EtOAc (7:3) como o eluente para produzir um composto como um sólido branco (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropil)-
 20 acetamida (20 mg, rendimento 17%). LCMS (API-ES) m/z (%): 484,0 (100%, $M^+ + H$).

3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol:

5-Bromo-3-metil-1H-indazol (13,24 g, 62,75 mmol), bis-(pinacolato)diboro (16,74 g, 65,89 mmol), acetato de potássio (18,5 g, 188,25
 25 mmol) e 240 ml de DMSO anidro foram carregados em um frasco de fundo redondo de 500 ml. Depois de degaseificar a mistura de reação resultante com nitrogênio por 15 minutos, 1,1-[Bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (2,56 g, 3,14 mmol) foi adicionado. A reação foi depois aquecida até 86° C sob nitrogênio. Depois de agitar por 20 horas, a mistura de

reação preta foi esfriada até a temperatura ambiente e lentamente vertida em 1,2 L de éter dietílico. A mistura resultante foi transferida para um funil de separação de 2 litros e a camada inferior descartada. A camada superior foi lavada com 1,0 M de acetato de magnésio (500 ml x 2) e solução de salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada até seca. O resíduo foi submetido a uma purificação pela cromatografia de coluna em gel de sílica com hexano-EtOAc (4:1) como eluente para produzir o composto desejado 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (10,0 g, 61,7%) como um sólido incolor. LCMS (API-ES) m/z (%): 259,2 (100%, N⁺ + H).

10 *N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-tiazol-2-amina*

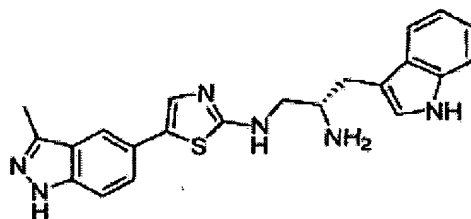
A uma solução de 1,0 ml de dioxano, 0,5 ml de água destilada e carbonato de sódio (35,0 mg, 0,33 mmol) em um tubo de microonda de 5 ml, foram adicionados 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (32,0 mg, 0,124 mmol) e (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropil)-acetamida (40,0 mg, 0,0826 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada pela borbulhação de nitrogênio no tubo de microonda por 30 segundos. Subseqüentemente, tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (10,0 mg, 0,0083 mmol) foi adicionado ao tubo e a mistura foi aquecida até 150° C em um sintetizador de microonda de Smith. Depois aquecida por 25 minutos, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com MeOH. O filtrado foi separado por evaporação e o resíduo resultante foi diluído com 1,5 ml de MeOH, 1,5 ml de água e 1,5 ml de hidrazina. A mistura resultante foi transferida para um tubo de microonda de 5 ml e aquecida até 150° C. Depois aquecida por 33 minutos, gel de sílica (10,0 g) foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi concentrada até seca.

O sólido resultante foi diretamente carregado em uma coluna de gel de sílica e a separação pela cromatografia foi realizada com DCM:MeOH (97:3) como o eluente para produzir o composto desejado N-

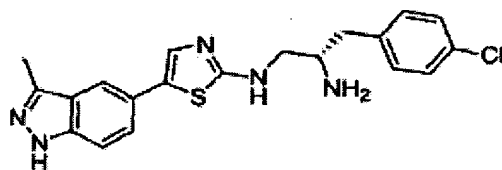
((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina como um sólido incolor (8,0 mg, 26,6%). HRMS Teórico (M + H) 364,15904, encontrado 364,15915.

Exemplos 2 - 3: Exemplos 2 - 3 foram sintetizados de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 1.

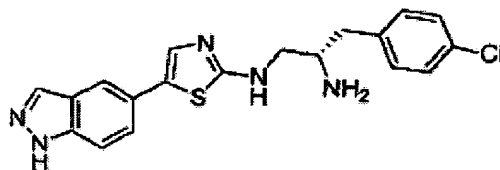
Exemplo 2, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H) 403,16994, encontrado 403,16939.



Exemplo 3, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H) 398,12007, encontrado 398,11981.



Exemplo 4, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:

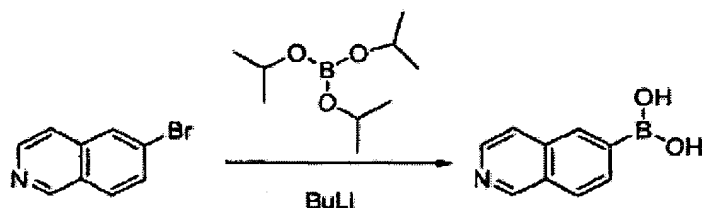


Este composto foi preparado de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 1 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol para ligar com o brometo de tiazol correspondente. HRMS Teórico (M + H) 384,10449, encontrado 384,10449.

Exemplos 5 - 6: Exemplos 5 - 6 foram sintetizados de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 1 usando ácido isoquinolin-6-ilborônico para ligar com o brometo de amino tiazol correspondente. Ácido

isoquinolin-6-ilborônico foi preparado como mostrado no Esquema 2.

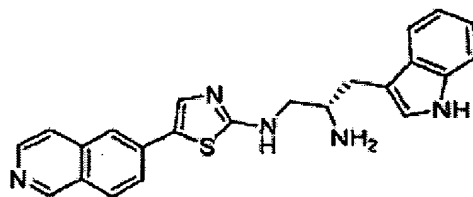
Esquema 2



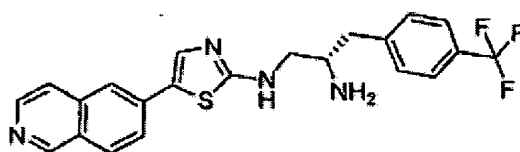
Ácido isoquinolin-6-ilborônico:

Um frasco de fundo redondo de 100 ml secado em chama foi carregado com 10 ml de THF, borato de triisopropila (1 g, 5,8 mmol) e 6-bromoisoquinolina (1 g, 4,8 mmol). A mistura foi esfriada até -78° C e butil lítio (3,6 ml, 5,8 mmol) foi adicionado às gotas à reação em cerca de 1 hora. A mistura foi agitada por 0,5 hora até -78° C e depois aquecida até -20° C. Depois 5,0 de HCl 2,0 N foi adicionado à mistura de reação, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida em um evaporador rotativo até que um precipitado formou-se. O sólido branco (0,6 g) sal de HCl de ácido isoquinolin-6-ilborônico foi obtido pela filtração. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (API-ES) m/z (%): 174 (100%, M⁺ + H).

Exemplo 5, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H⁺) 400,2, cálculo: 400,15.



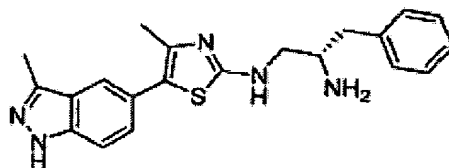
Exemplo 6, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H⁺) 429,13553, encontrado 429,13594.



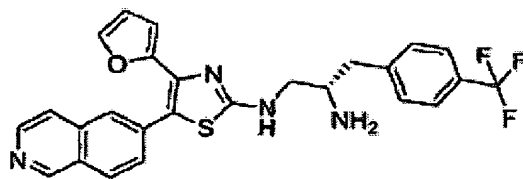
Exemplos 7 a 10: Exemplos 7 a 10 foram sintetizados usando

um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 com uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres. Os 2-aminotiazóis 4-substituídos foram preparados tratando-se as 2-bromo-cetonas comercialmente disponíveis com tiouréia como mostrado de uma maneira similar no Esquema 3.

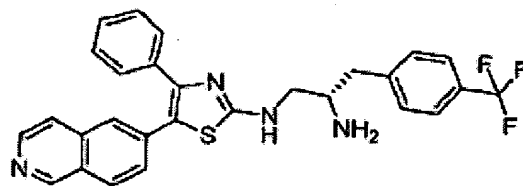
Exemplo 7, N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)thiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H) 378,17469, encontrado 378,17453.



Exemplo 8, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H) 495,14609, encontrado 495,14677.

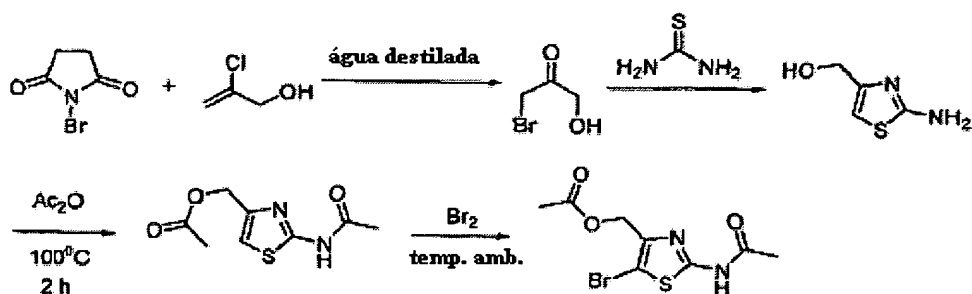


Exemplo 9, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-feniltiazol-2-amina: HRMS Teórico (M + H) 505,16683, encontrado 505,16754.



Exemplos 10 a 12: Exemplos 10 a 12 foram sintetizados usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 com uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres. O intermediário 4-hidroximetil-2-aminotiazol foi preparado como mostrado no Esquema 3.

Esquema 3



1-Bromo-3-hidroxiopropan-2-ona:

2-Cloroprop-2-en-1-ol (75 g, 811 mmol) e 100 ml de água destilada foram carregados em um frasco de fundo redondo de 2 litros. 1-bromopirrolidino-2,5-diona (69 ml, 811 mmol) foi adicionado em porções
5 junto com mais água destilada. O volume total de água destilada usado foi de 800 ml. A reação foi completa depois da agitação a 20° C por duas horas. A mistura de reação foi extraída em éter, lavada com solução de salmoura uma vez e secada em sulfato de sódio. O produto bruto foi obtido como um óleo. Depois o solvente foi removido. O mesmo foi usado diretamente na etapa
10 seguinte.

(2-Aminotiazol-4-il)metanol:

1-Bromo-3-hidroxiopropan-2-ona (60 g, 392 mmol) e tiouréia (34 g, 451 mmol) foram carregados em um frasco de fundo redondo de 1 litro contendo 400 ml de EtOH. A mistura resultante foi aquecida ao refluxo por
15 90 minutos. A mistura de reação foi depois esfriada e concentrada sob pressão reduzida e um precipitado formou-se. O produto foi obtido como um sólido (40 g, rendimento = 80%) depois da filtração e lavagem três vezes com hexano. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS (API-ES) m/z (%) 131,2 (100%, M⁺ + H).

Acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metila:

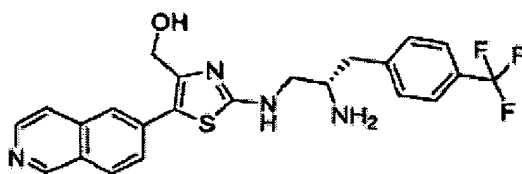
2-Aminotiazol-4-il-metanol (17 g, 131 mmol) e anidrido acético (927 g, 261 mmol) foram misturados em 100 ml de dioxano em um frasco redondo de 500 ml. A mistura foi aquecida ao refluxo por 1 hora. Depois o solvente foi evaporado, 300 ml de bicarbonato de sódio saturado foi
25 adicionado ao frasco. A mistura foi extraída duas vezes com 200 ml de

EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação do solvente, o resíduo remanescente foi lavado com hexano e éter três vezes cada. Este procedimento forneceu 10 g de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metila (rendimento = 30%). LCMS (API-ES) m/z (%) 215,2 (100%, $M^+ + H$).

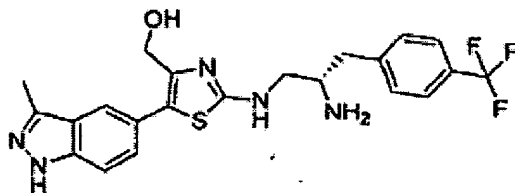
Acetato de (2-Acetamido-5-bromatiazol-4-il)metila:

Acetato de (2-Acetamidotiazol-4-il)metila (9,00 g, 42 mmol) foi dissolvido em 30 ml de AcOH. Uma mistura de Br_2 (9,0 g, 56,7 mmol) em 20 ml de AcOH foi adicionada às gotas à mistura de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metila/AcOH. A reação foi completa em 10 minutos. Depois 200 ml de água destilada foram adicionados à mistura de reação, a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada algumas vezes com água e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi depois lavada com solução de salmoura e secada em sulfato de sódio. A evaporação do solvente forneceu o produto como um sólido amarelo (10 g, rendimento = 80%). LCMS (API-ES) m/z (%) 293,2 (100%, $M^+ + H$).

Exemplo 10, (2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)metanol: HRMS Teórico ($M + H$) 459,14609, encontrado 459,14670.

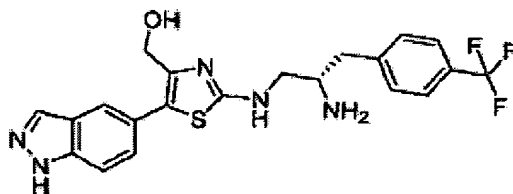


Exemplo 11, (2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-amino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol: HRMS Teórico ($M + H$) 462,15699, encontrado 462,15753.



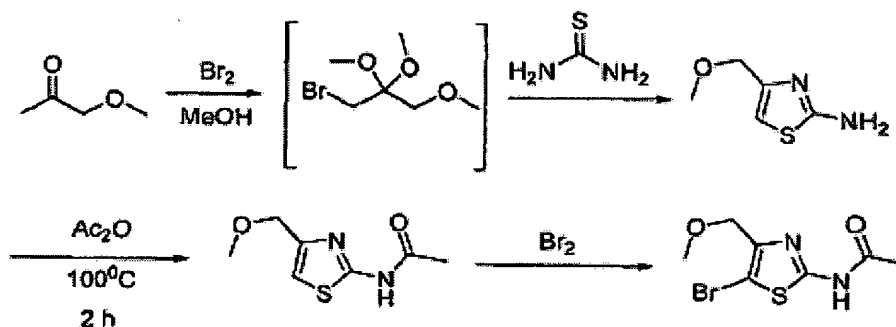
Exemplo 12, (2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-

propil-amino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol: HRMS Teórico (M + H) 448,14134, encontrado 448,14205.



Exemplos 13 a 15: Exemplos 13 a 15 foram sintetizados usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 usando uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres. O intermediário de 4-metoximetil-2-amino-tiazol foi preparado como mostrado no Esquema 4.

Esquema 4



4-(Metoximetil)tiazol-2-amina:

1-Metoxiprop-2-ona (40 g, 454 mmol) foi dissolvido em 300 ml de MeOH anidro em um frasco de fundo redondo de 1 litro. O frasco foi esfriado em um banho de água gelada. Br₂ (73 g, 454 mmol) foi adicionado ao frasco às gotas através de um funil de adição. Depois da adição, um adicional de 50 ml de MeOH foi adicionado à mistura. Depois de agitar por 20 minutos, o banho de água gelado foi removido e a reação foi agitada até que a cor marrom desaparecesse. Tiouréia (34,6 g, 454 mmol) foi depois adicionada ao frasco. A mistura de reação foi depois aquecida ao refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi depois esfriada e o solvente foi evaporado. Bicarbonato de sódio saturado foi depois adicionado ao frasco de reação. A mistura resultante foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio.

Depois da remoção do solvente, a 4-(metoximetil)tiazol-2-amina bruta foi obtida. LCMS (API-ES) m/z (%) 145,2 (100%, $M^+ + H$).

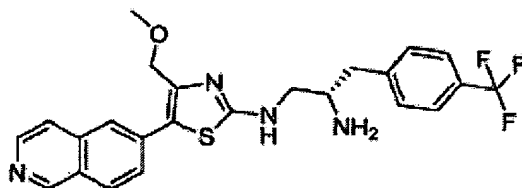
N-(4-(metoximetil)tiazol-2-il)acetamida:

Este composto foi fabricado usando o mesmo procedimento como aquele usado na preparação de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)-metila.

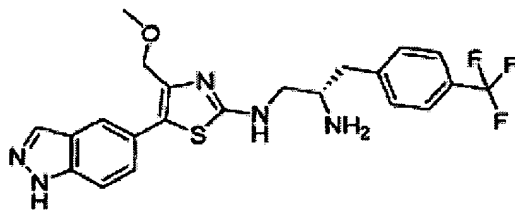
N-(5-bromo-4-(metoximetil)tiazol-2-il)acetamida:

Este composto foi fabricado usando o mesmo procedimento como aquele usado na preparação de acetato de (2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)metila.

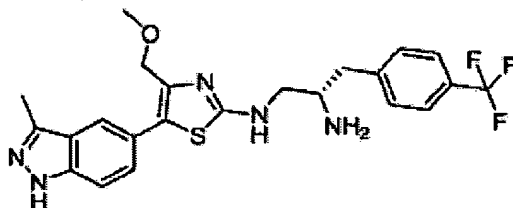
Exemplo 13, N, ((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil) -5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina: HRMS Teórico ($M + H$) 473,16174, encontrado 473,16147.



Exemplo 14, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil) -5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina: HRMS Teórico ($M + H$) 462,15699, encontrado 462,15711.

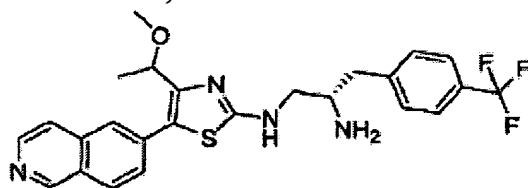


Exemplo 15, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil) -4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina: HRMS Teórico ($M + H$) 476,17264, encontrado 476,17384.



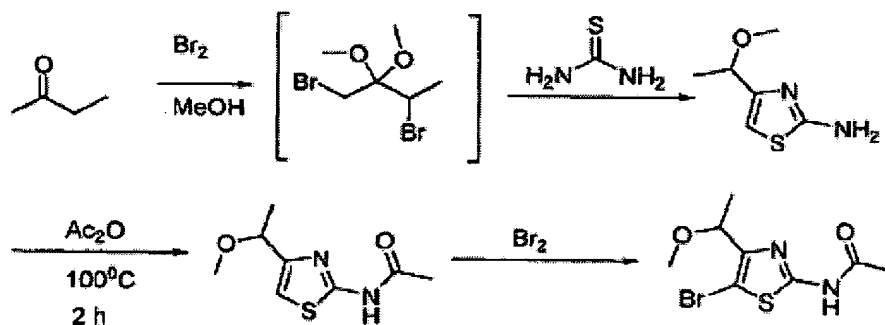
Exemplo 16, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-

propil) -5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina: LCMS Teórico (M + H) 486,17, encontrado 486,20.



Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 com uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres. O intermediário 4-(1-metoxietil)-2-aminotiazol foi preparado como mostrado no Esquema 5.

Esquema 5



4-(1-Metoxietil)tiazol-2-amina:

- 10 Butan-2-ona (20 g, 277 mmol) e 200 ml de MeOH foram carregados em um frasco de fundo redondo de 1 litro. Uma pequena quantidade de Br₂ (5 ml) foi adicionada ao frasco para iniciar a reação. A reação iniciada e a mistura foi agitada a 20° C até que a cor laranja desaparecesse. O frasco de reação foi imerso em um banho de água gelada e
- 15 Br₂ foi lentamente adicionado através de um funil de adição. Um total de 6 até 8 g (554 mmol) de Br₂ foi adicionado. Tiouréia (21 g, 278 mmol) foi depois adicionada em porções ao frasco de reação. Depois da adição, a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 2 horas. Depois o solvente foi evaporado, o resíduo remanescente foi misturado com bicarbonato de sódio saturado. A
- 20 mistura resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. O

produto de 4-(1-metoxietil)-tiazol-2-amina (22 g, rendimento = 50%) foi obtido e usado na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS (API-ES) (%) 159,2 (100%, $M^+ + H$).

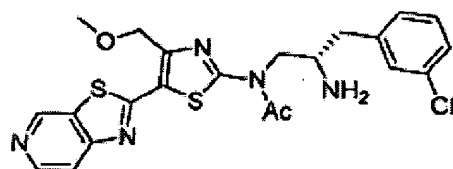
N-(4-(1-metoxietil)tiazol-2-il)acetamida:

5 Este composto foi fabricado usando o mesmo procedimento usado na preparação de acetato de (2-acetamidotiazol-4-il)metila.

N-(5-bromo-4-(1-metoxietil)tiazol-2-il)acetamida:

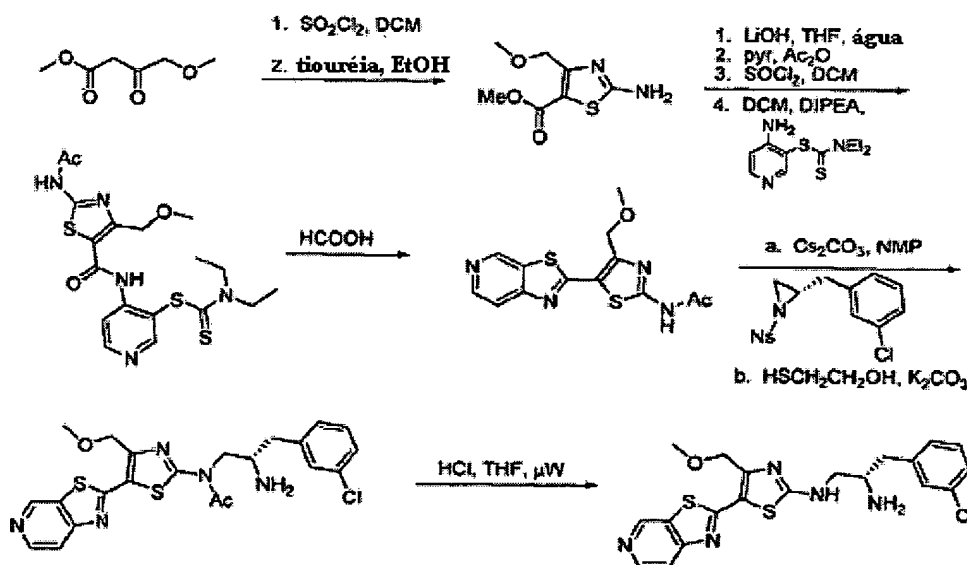
Este composto foi fabricado usando o mesmo procedimento usado na preparação de acetato de (2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)metila.

10 **Exemplo 17, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida:**



Exemplo 17 foi sintetizado como mostrado no Esquema 6.

Esquema 6



2-amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metila:

15 A um frasco de fundo redondo de 100 ml foram adicionados 4-metóxi-3-oxobutanoato de metila (4,43 ml, 34,2 mmol) e DCM (30,00 ml). Cloreto de sulfurila (2,91 ml, 35,9 mmol) foi adicionado às gotas com uma seringa à mistura de reação. A mistura foi depois agitada por 1 hora a 20° C.

A solução foi reduzida a um óleo sob pressão reduzida e dissolvida em EtOH (50 ml). A esta solução foram adicionados 2-cloro-4-metóxi-3-oxobutanoato de metila (6,18 g, 34 mmol) e tiouréia (1,9 ml, 34 mmol). A reação foi depois agita ao refluxo por aproximadamente 12 horas. A LCMS indicou que a reação foi completa e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Bicarbonato de sódio saturado aquoso foi adicionado e o sólido resultante foi filtrado e recristalizado a partir da água e <5 ml de EtOH para dar 2-amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metila como cristais da cor de ferrugem (4,85 g, 68%). LCMS (M + H) 203 calculado para C₇H₁₁N₂H₃S 203,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 4,64 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

Dietilcarbamoato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)-tiazol-5-carboxamido)-piridin-3-ila:

2-amino-4-(metoximetil)tiazol-5-carboxilato de metila (2,0 g, 9,9 mmol) e THF (75 ml, 925 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 250 ml. A suspensão resultante foi depois sonificada até clara. Água (75 ml, 9,9 mmol) e depois hidróxido de lítio (0,71 g, 30 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada até 80° C por aproximadamente 30 minutos. A LCMS indicou que a reação foi completa e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em piridina (75,00 ml, 0,9273 mol). Anidrido acético (1,026 ml, 0,01088 mol) foi adicionado à solução de piridina e a mistura foi agitada ao refluxo por aproximadamente 2 horas até que a LCMS mostrou que a reação foi completa. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o ácido 2-acetamido-4-(metoximetil)-tiazol-5-carboxílico bruto que foi coletado em DCM (200 ml). Cloreto de tienila (2,164 ml, 29,67 mmol) foi depois adicionado e a mistura foi agitada ao refluxo por aproximadamente 2 horas. A reação foi seguida pela LCMS, (as alíquotas foram removidas e extintas com MeOH). Uma vez a reação foi completa, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto cloreto de 2-acetamido-4-

(metoximetil)tiazol-5-carbonila foi coletado em DCM (50,00 ml). Uma suspensão de DCM de dietilcarbamoditioato de 4-aminopiridin-3-ila (1,9 g, 7,9 mmol) e DIPEA (6,9 ml, 40 mmol) foram adicionados e a suspensão foi agitada por 1 hora até que a LCMS indicou que a reação foi completa. O solvente foi reduzido e óleo resultante foi passado através de um tampão de gel de sílica e lavado com aproximadamente 700 ml de MeOH a 10% em DCM para dar dietilcarbamoditioato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)-tiazol-5-carboxamido)piridin-3-ila bruto (4,4 g, 9,7 mmol, 98% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. LCMS (M + H) 454 calculado para $C_{18}H_{24}N_5O_3S_3$ 454,6.

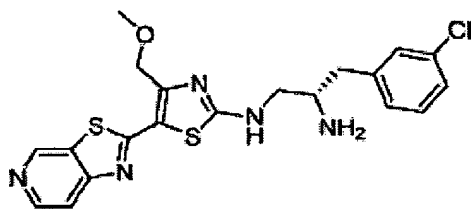
N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-acetamida:

Dietilcarbamoditioato de 4-(2-acetamido-4-(metoximetil)-tiazol-5-carboxamido)piridin-3-ila bruto (4,485 g, 9,89 mmol) e ácido fórmico (0,379 ml, 9,89 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 150 ml e a solução foi agitada ao refluxo por aproximadamente 24 horas até que a LCMS indicou que a reação foi completa. O ácido fórmico foi removido e a reação foi extinta pela adição de NaOH 1 N. Nenhum precipitado formou-se e a solução foi feita neutra com HCl e extraída com EtOAc (5 x 75 ml) para fornecer o produto bruto. A solução orgânica foi absorvida em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente de 2% a 10% de NH_3MeOH 2 M em DCM, para fornecer *N*-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (,446 g, 1,39 mmol, 14,1% de rendimento). LCMS (M + H) 321,1 calculado para $C_{13}H_{13}N_4O_2S_2$ 321,39, 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Exemplo 17, *N*-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-*N*-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida: *N*-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,120 g, 0,375

mmol), Cs_2CO_3 (0,244 g, 0,749 mmol) e DMF (0,0289 ml, 0,375 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 50 ml. A mistura foi agitada a 50° C e uma solução de DMF de (S)-2-(3-cloro-benzil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,264 g, 0,749 mmol) foi adicionado às gotas
5 usando um funil de adição. A reação foi agitada por 1 hora e a LCMS indicou muito pouco material de partida permaneceu. K_2CO_3 (0,259 g, 1,87 mmol) e 2-mercaptoetanol (0,293 g, 3,75 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a reação foi agitada mais uma vez por aproximadamente 1 hora a 25° C. A cor lentamente mudou de marrom avermelhado escuro para um laranja
10 mais claro e a LCMS indicou que o grupo nosila foi removido. A maioria do DMF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraída com EtOAc e lavado com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e carregada em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia usando uma coluna de gel de sílica pré
15 empacotada de Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente de 2% a 10% $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ 2 M em DCM, para fornecer N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)-tiazol-2-il)-acetamida semi-pura (0,111 g, 0,227 mmol, 60,7% de rendimento). O material bruto foi usado sem outra purificação, mas uma fração foi purificada usando HPLC de
20 fase reversa para dar o composto N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo--piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida puro. A LCMS (M + H) 487,8 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_2$ 488,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45
25 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 13,9, 5,8 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 613,9, 8,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H).

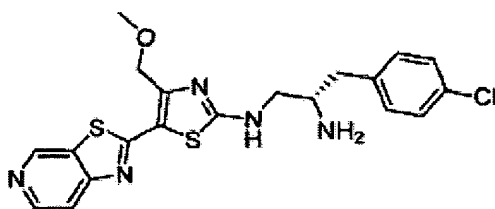
Exemplo 18, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:



Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,090 g, 0,18 mmol), THF (2,0 ml, 24 mmol) e HCl 5 N (2,0 ml, 10,0 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida em um reator de microonda Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suécia) até 150° C por 11 minutos. A solução foi depois feita básica com NaOH 10 N e extraída com EtOAc. O solvente foi removido e o composto foi purificado pela HPLC de fase reversa para dar o composto do título (31 mg, 38%). LCMS (M + H) 445,7 calculado para C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 4,70 (dd, J = 12,4, 17,4 Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (dd, J = 3,7, 13,2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9,9, 13,2 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H).

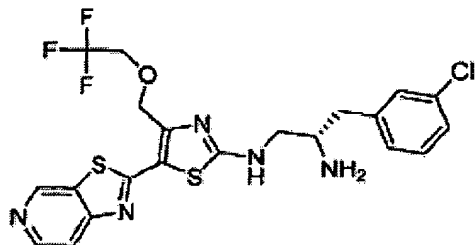
Exemplos 19 a 27: Exemplos 19 a 27 foram preparados de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 6.

Exemplo 19, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 445,7 calculado para C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 7,5, 15,3 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

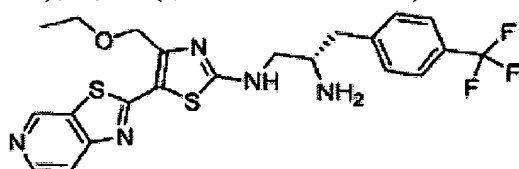


Exemplo 20, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-

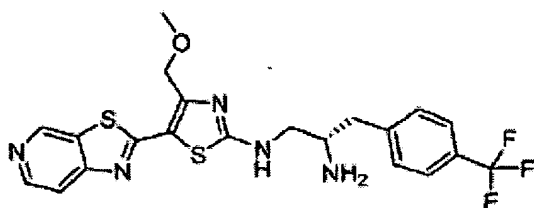
(tiazolopiridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetóxi)metil)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 513,7 calculado para $C_{21}H_{20}ClF_3N_5OS_2$ 514,07. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (m, 2H),
 5 2,83 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 6,9, 13,6 Hz, 1H).



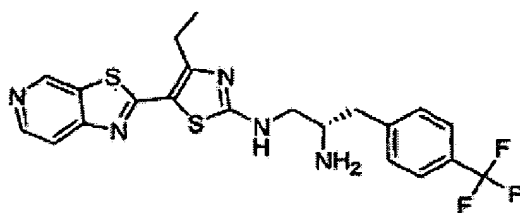
Exemplo 21, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etóxi-metil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 460,1 calculado para $C_{21}H_{23}ClN_5OS_2$ 460,10. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,70 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45
 10 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 6,9, 16,0 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 7,1, 13,6 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



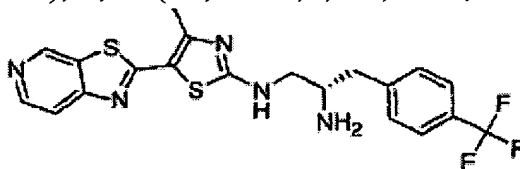
Exemplo 22, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 480,0 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5OS_2$ 480,11. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 5,3, 13,6 Hz, 1H),
 15 2,75 (dd, J = 6,8, 13,6 Hz, 1H).



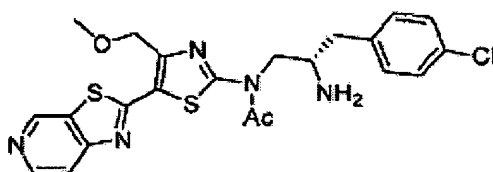
Exemplo 23, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-4-etil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 464,0 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5S_2$ 464,12. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,01 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 5,1, 13,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 6,9, 13,3 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3H).



Exemplo 24, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-4-metil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 450,0 calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_5S_2$ 450,10. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 5,1, 13,5 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 7,2, 13,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

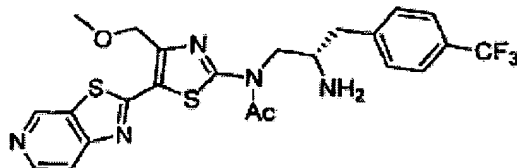


Exemplo 25, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida: LCMS (M + H) 487,8 calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_2S_2$ 488,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,9, 5,9 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 13,8, 8,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H).



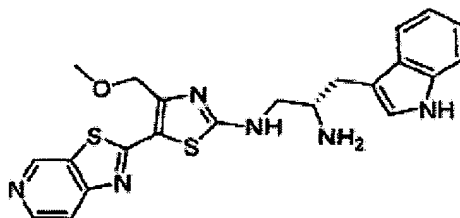
Exemplo 26, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-N(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-acetamida:

LCMS (M + H) 521,8 calculado para $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2S_2$ 522,12. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,4, 8,9 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H).



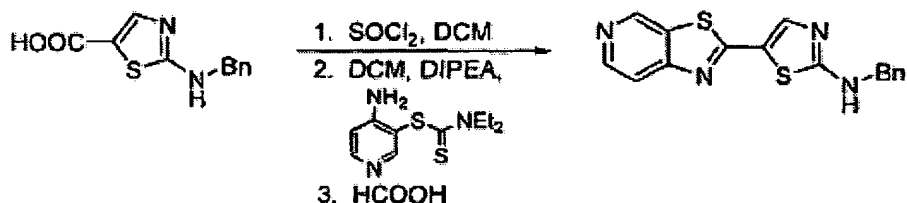
Exemplo 27, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:

LCMS (M + H) 451,1 calculado para $C_{22}H_{23}N_6OS_2$ 451,14. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,42 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,16 (m, 3H).



Exemplos 28 a 30: Exemplos 28 a 30 foram fabricados usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 6, mas partindo de ácido 2-(benzilamino)tiazolo-5-carboxílico facilmente disponível como mostrado no Esquema 7.

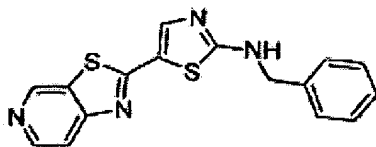
Esquema 7



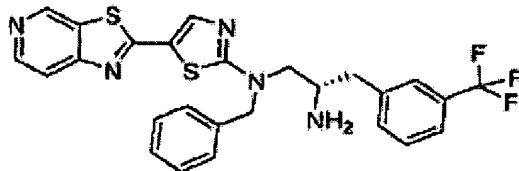
Exemplo 28, N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:

LCMS (M + H) 325,0 calculado para $C_{16}H_{13}N_4S_2$ 325,06. 1H RMN (400

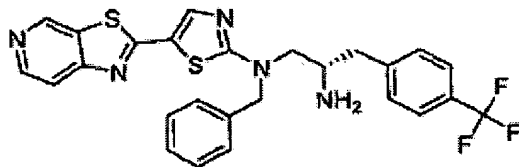
MHz, CDCl₃): δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,40 (s, 2H).



Exemplo 29, N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 526,1 calculado para C₂₆H₂₃F₃N₅S₂ 526,13. RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (dd, $J = 8,5, 14,8$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 3,9, 14,8$ Hz, 1H), 3,08 (m, 2H).



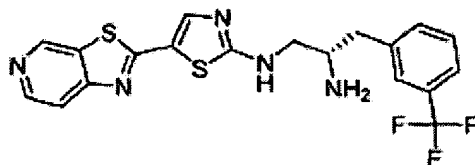
Exemplo 30, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 526,1 calculado para C₂₆H₂₃F₃N₅S₂ 526,13. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 57,9$ Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (dd, $J = 8,9, 14,9$ Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (dd, $J = 3,9, 14,9$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 8,5, 14,1$ Hz, 1H).



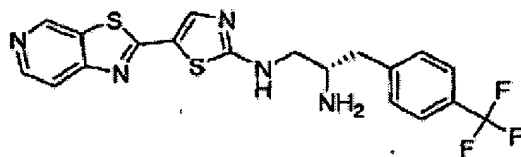
Exemplos 31 - 32: Exemplos 31 - 32 foram fabricados usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 6, mas partindo de 2-aminotiazol-5-carboxilato de metila facilmente disponível para fabricar o N-(5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida intermediário.

Exemplo 31, N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS

(M + H) 436,0 calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_5S_2$ 436,09. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,94 (dd, $J = 5,1, 13,9$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 8,0, 13,9$ Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,98 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 8,3, 13,7$ Hz, 1H).

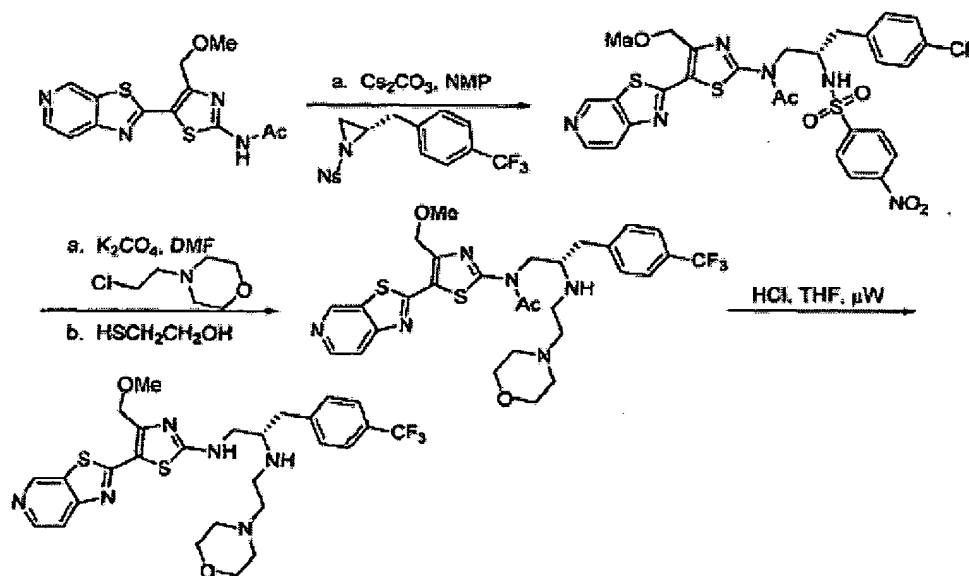


Exemplo 32, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) 436,0 calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_5S_2$ 436,09. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,95 (dd, $J = 4,6, 13,5$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 6,9, 13,5$ Hz, 1H).

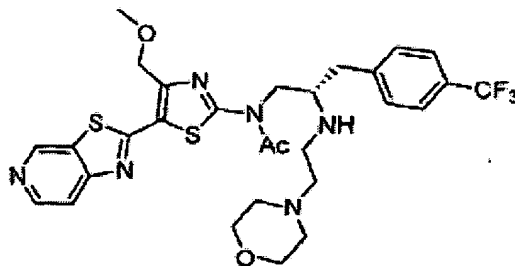


Exemplos 33 - 34: Exemplos 33 - 34 foram fabricados usando o procedimento mostrado no Esquema 8 partindo de N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida que foi preparado como mostrado no Esquema 6.

Esquema 8



Exemplo 33, N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)acetamida:



N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida:

5 A um frasco de fundo redondo de 50 ml foi adicionado N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 0,936 mmol), Cs₂CO₃ (0,610 g, 1,87 mmol) e DMF (0,0721 ml, 0,936 mmol). A solução resultante foi aquecida até 50° C. Uma solução de DMF de (S)-2-(4-(trifluorometil)benzil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,724 g, 1,87 mmol)

10 foi adicionada à reação às gotas e a mistura de reação foi monitorada pela LCMS. Depois de aproximadamente de 30 minutos, o solvente foi removido e o resíduo foi absorvido em EtOAc e lavado com bicarbonato de sódio saturado. A solução foi secada em sulfato de sódio, filtrada e carregada em um tampão de gel de sílica. A cromatografia através de uma coluna de gel de

15 sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente de 1% a 10% de NH₃/MeOH 2 M em DCM, para fornecer N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida 0,290 (g, 0,410 mmol, 43,8% de rendimento). LCMS (M + H) 707 calculado para C₂₉H₂₆F₃N₆O₆S₃ 707,1.

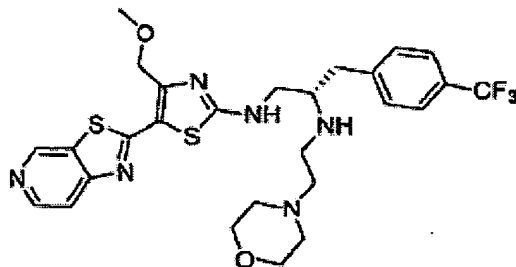
20 *N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida:*

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,090 g, 0,13

25 mmol), cloridreto de n-(2-cloroetil)morfolina (0,026 g, 0,14 mmol), K₂CO₃

(0,070 g, 0,51 mmol) e DMF (0,0098 ml, 0,13 mmol). A solução resultante foi agitada até 80° C por 12 horas. A LCMS indicou a formação do produto desejado, assim K₂CO₃ (0,070 g, 0,51 mmol) e 2-mercaptoetanol adicionais foram adicionados e a reação foi agitada aproximadamente 30 minutos para
 5 remover o grupo nosila. A solução foi reduzida a um óleo sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre EtOAc e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, secada em sulfato de sódio e filtrada. O produto bruto foi absorvido em um
 10 tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente de 1% a 10% NH₃/MeOH 2 M em DCM, para fornecer N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,013 g, 0,017 mmol, 14% de rendimento). LCMS (M + H) 635,2 calculado para C₂₉H₃₄F₃N₆O₃S₂ 635,21.
 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,53 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 5H), 1,62 (s, 3H).

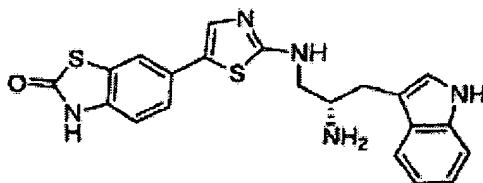
Exemplo 34, 4-(metoximetil)-n-((s)-2-(2-morfolinoetilamino) -3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:



Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida (0,111 g, 0,2
 25 mmol), THF (2,0 ml, 24 mmol) e HCl (2,0 ml, 10 mmol). A mistura de reação

foi agitada e aquecida em um reator de microonda Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suécia) até 150° C por 12 minutos. A mistura foi depois feita básica com NaOH, extraída com EtOAc e os orgânicos foram adsorvidos em um tampão de gel de sílica e submetidos à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (4 g), eluindo com um gradiente de 1% a 10% NH₃MeOH 2 M em DCM, para fornecer o composto do título, 4-(metoximetil)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina (0,008 g, 8% de rendimento). LCMS (M + H) 593,2 calculado para C₂₇H₃₂F₃N₆O₂S₂ 593,20. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (m, 6H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 6,0, 13,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 7,9, 13,6 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 5,8, 11,9 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 4H).

Exemplo 35, 6-(2-((s)-2-amino-3-(1h-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3h)-ona:

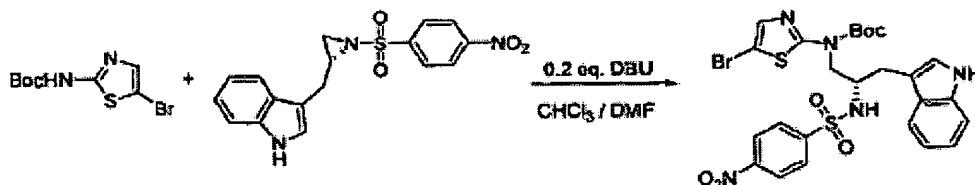


Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 com uma reação de ligação entre 3-(1H-indol-3-il)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil(5-bromotiazol-2-il)carbamato de (S)-terc-butila e ácido 2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]tiazol-6-ilborônico comercialmente disponíveis usando PdCl₂(PPh₃)₂ como o catalisador ao invés do tetrakis-(trifenilfosfino)paládio. MS m/z: 422 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,11 - 3,20 (m, 2H), 3,57 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 7,05 - 7,18 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,82 Hz, 1H).

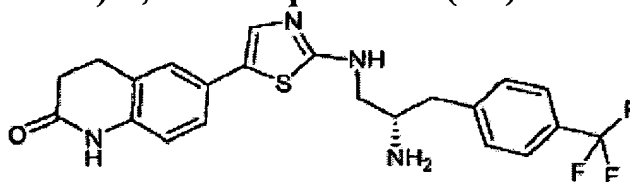
3-(1H-indol-3-il)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil(5- bromo-

tiazol-2-il)carbamato de (S)-terc-butila foi preparado como mostrado no Esquema 9. A etapa de proteção final usando uma condição similar àquela mostrada no Esquema 6 e como descrito para o exemplo 17.

Esquema 9



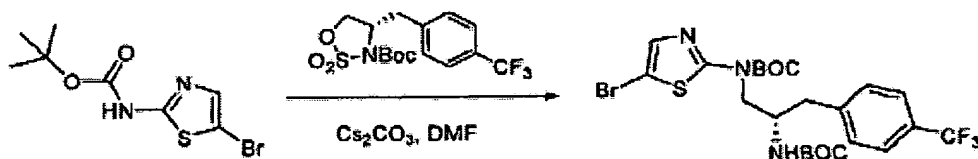
5 Exemplo 36, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-3,4-diidroquinolin-2(1H)-ona:



O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 com uma reação de ligação entre 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)-

10 fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila como mostrado no Esquema 10 e 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-diidroquinolin-2(1H) - ona, que foi preparado a partir de 6-bromo-3,4-diidroquinolin-2(1H)-ona comercialmente disponível de uma maneira similar ao procedimento mostrado no Esquema 1. MS m/z: 447 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm
15 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 14,97, 7,34 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 3,72 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

Esquema 10

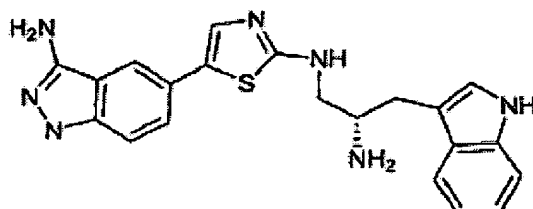


20 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

A uma solução de 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (2,4 g, 8,6 mmol) em 90 ml de DMF, foi adicionado Cs_2CO_3 (5,6 g, 17 mmol). A mistura foi aquecida até 50° C e o sulfamidato cíclico (3,9 g, 10 mmol) foi adicionado lentamente em 25 ml de DMF. O sulfamidato cíclico
 5 foi preparado como descrito por Posakony J. em JOC 2002, 67 5164-5169. Depois de 1 hora, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 70 ml de EtOAc e 70 ml de HCl 1 M aquoso foram adicionados. A mistura foi agitada por 1 hora e foi depois transferida para um funil de separação. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída duas
 10 vezes com 75 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 50 ml de salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por uma separação pela cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com 1% até 20% de EtOAc em hexanos deu o composto do título (4,7 g, 94% de rendimento) como um sólido branco. MS
 15 m/z: 582 (M + H).

Exemplos 37 a 40: Exemplos 37 a 40 foram sintetizados usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 usando uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente como descrito no Exemplo 35 ou Exemplo 36 e os ácidos borônicos ou ésteres correspondentes.
 20

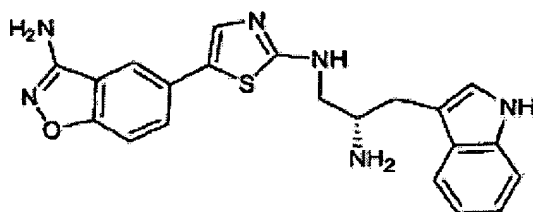
Exemplo 37, 5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:



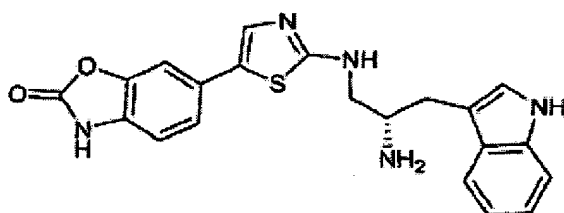
O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1. MS m/z: 404 (M + 1). ^1H RMN (400
 25 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,12 - 3,10 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,15 (m, 1

H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,96 Hz, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,60 (d, J = 16,4, 1H), 7,86 (s, 1H).

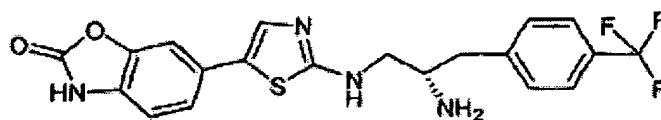
Exemplo 38, 5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina: MS m/z: 405 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 2,82 - 2,91 (m, 1H), 3,12 - 3,19 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,77 (t, J = 6,55 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,80, 1,76 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,17 Hz, 1H).



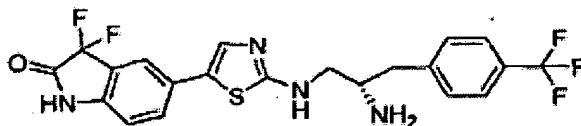
Exemplo 39, 6-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: MS m/z: 406 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 1H), 3,66 - 3,71 (m, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,22, 1,56 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,02 Hz, 1H).



Exemplo 40, 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: MS m/z: 435 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,08 - 3,19 (m, 2H), 3,56 - 3,72 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 11,20, 7,02 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,22 Hz, 2H).



Exemplo 41, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoroindolin-2-ona:



O composto do título foi obtido tratando-se de 5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoro-1-(metóxi-
 5 metil)indolin-2-ona com HCl 4 N em dioxano em um vaso de reação de microonda de vidro e aquecido em um reator de microonda modelo Discover[®] (CEM, Matthews, NC) até 100° C por 5 minutos para remover o grupo MOM. A mistura de reação foi concentrada e diretamente purificada pela HPLC preparativa para dar o composto do título. MS m/z: 469 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,02 - 3,12 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,64 (d, J = 36,4 Hz, 1H), 3,80 (br s, 1H), 6,97 (d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H),
 10 7,52 (d, J = 7,83 Hz, 3H), 7,65 - 7,70 (m, 3H).

5-(2((S)-2-Amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona foi sintetizado usando um
 15 procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 usando uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente como no Exemplo 35 e 3,3-difluoro-1-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-on. 3,3-difluoro-1-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-on foi preparado usando um
 20 procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 usando 5-bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona como o material de partida. 5-Bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona foi preparado usando um procedimento de duas etapas como descrito abaixo.

5-Bromo-1-(metoximetil)indolino-2,3-diona:

25

A um frasco de fundo redondo de 500 ml, foi adicionado 5-

bromoisatina (5,00 g, 22,1 mmol), formaldeído dimetil acetal (111 ml, 22,1 mmol) e trifluoreto de boro dietil eterato (16,7 ml, 133 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40° C. TLC (1:1 hexano:EtOAc) mostrou que o material de partida foi consumido. A mistura foi depois diluída com EtOAc (100 ml) e lavada com salmoura/água (60 ml), salmoura (60 ml) e salmoura/bicarbonato (60 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada para fornecer um sólido laranja. O sódio foi coletado em EtOAc (50 ml) com aquecido e hexano (10 ml) foi adicionado até que a mistura tornou-se turva. Um precipitado preto formou-se imediatamente que teve que ser removido. A mistura foi aquecida ao refluxo e deixada repousar na temperatura ambiente e depois a -20° C. Os cristais laranja avermelhados foram filtrados lavados com hexano e manualmente separados do precipitado preto para fornecer o composto do título (2,97 g, 49,7% de rendimento) como um sólido cristalino vermelho. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,29 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,85 (s, 1H).

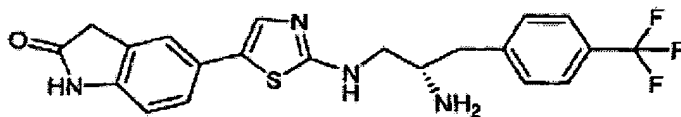
5-Bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)indolin-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml, foi adicionado 5-bromo-1-(metoximetil)indolino-2,3-diona (1,50 g, 5,6 mmol), DCM (14 ml, 5,6 mmol), desoxo-flúor(r) (3,1 ml, 17 mmol) e EtOH (0,0097 ml, 0,17 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas quando TLC (1:1 hexano:EtOAc) mostrou que a reação foi completa. A mistura foi esfriada até 0° C e carbonato de sódio saturado aquoso (50 ml) foi adicionado em porções. A mistura foi depois agitada por 8 horas e depois extraída com DCM (3 x 75 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, evaporada em um tampão de gel de sílica e purificada pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0% a 100% de EtOAc em hexano, para fornecer 5-bromo-3,3-difluoro-1-(metoximetil)-indolin-2-ona (1,36 g, 84% de rendimento) como um cristalino branco amarelado. ¹H RMN

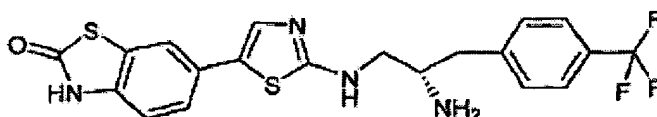
(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,35 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,37$ Hz, 1H).

Exemplos 42 a 44: Exemplos 42 a 44 foram sintetizados usando um procedimento similar àquele usado nos Exemplos 35 e 36.

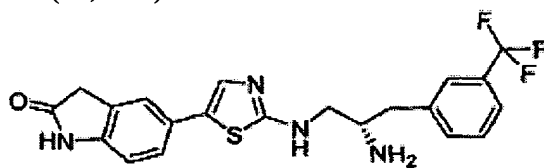
5 **Exemplo 42, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** MS m/z : 433 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,12 - 3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37(s, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).



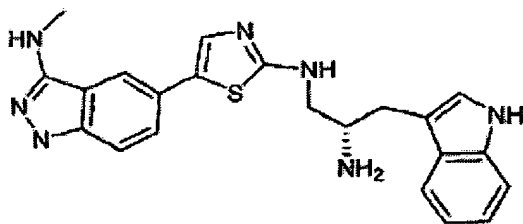
10 **Exemplo 43, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona:** MS m/z : 451 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,02 - 3,15 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,62 - 3,65 (m, 1H), 3,80 (m, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 1,57$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).



15 **Exemplo 44, 5-(2((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** MS m/z : 433 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 3H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 4H).



20 **Exemplo 45, 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)-N-metil-1H-indazol-3-amina:**



O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele do Exemplo 35 usando 5-bromo-3-(terc-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila como um dos materiais de partida que levam ao produto. 5-bromo-3-(terc-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila foi sintetizado a partir de 5-bromo-2-fluorobenzonitrila comercialmente disponível. MS m/z: 418 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 3,84 (dt, J = 7,09, 3,59 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,90, 1,66 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 0,78 Hz, 1H).

5-Bromo-1H-indazol-3-amina:

a um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 5-bromo-2-fluorobenzonitrila (15,54 g, 77,7 mmol) e hidrazina (124 g, 3885 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 100° C por 5 minutos. A hidrazina foi depois removida sob pressão reduzida para dar 5-bromo-1H-indazol-3-amina (16,4 g, 99,5% de rendimento). MS m/z: 213 (M + 1).

5-Bromo-N,N-dimetil-1H-indazol-3-amina:

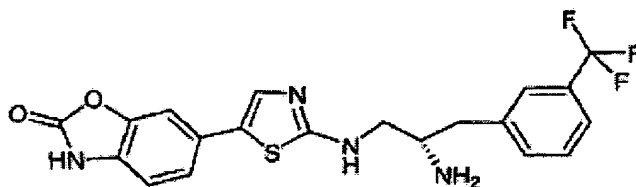
A um frasco de fundo redondo de 25 ml, foi adicionado 5-bromo-1H-indazol-3-amina (2,0 g, 9432 μmol), iodometano 2,0 M éter terc-butil metílico (587 μl, 9432 μmol), 1,5 g de Na₂CO₃ e 5 ml de DMF. A mistura de reação foi aquecida até 80° C por 6 horas. A mistura de reação foi depois diluída com 30 ml de água e extraída duas vezes com 50 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas e purificadas por uma separação pela cromatografia de coluna em gel de sílica em um instrumento ISOC, eluindo com 0 a 60% de EtOAc em hexano para dar 5-bromo-N,N-dimetil-1H-indazol-3-amina (45 mg, 2,0% de rendimento), MS m/z: 241 (M +

1); e 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-amina (550 mg, 26% de rendimento), MS m/z: 227 (M + 1).

5-bromo-3-(terc-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila:

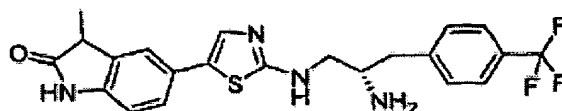
A um frasco de fundo redondo de 25 ml foi adicionado
 5 (Boc)₂O (386 mg, 1769 µmol), 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-amina (200 mg, 885 µmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (216 mg, 1769 µmol, 1 ml de TEA e 3 ml de MeCN. A mistura de reação foi agitada por 15 horas e depois concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 20% de EtOAc/hexano para dar 5-bromo-3-(terc-butoxicarbonil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila (330 mg, 87,5% de
 10 rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,71 (d, J = 1,57 Hz, 9H), 3,44 (d, J = 1,76 Hz, 3H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H).

Exemplo 46, 6-(2((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:
 15



O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado no Exemplo 36. MS m/z: 435 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,12 - 3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 6,87 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H),
 20 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

Exemplo 47, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona:



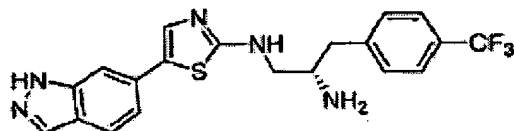
O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado para o exemplo 36 usando 5-bromo-3-metilindolin-2-ona

como um dos materiais de partida que levam ao produto. 5-bromo-3-metilindolin-2-ona foi preparado usando 5-bromoindolin-2-ona comercialmente disponível como o material de partida. MS m/z: 447 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1,45 (d, J = 7,63 Hz, 3H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,63 Hz, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,02, 1,17 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

5-Bromo-3-metilindolin-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml, foi adicionado 5-bromoindolin-2-ona (2 g, 9 mmol), N,N'-tetrametiletenodiamina (4 ml, 28 mmol) e 70 ml de THF. A mistura de reação foi esfriada até -78° C. N-butil lítio 2,5 M em hexanos (8,4 ml, 21 mmol) foi depois adicionado lentamente à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada por 15 horas, 5 ml de solução saturada de NH₄Cl foi adicionada à mistura de reação e depois a mistura de reação foi extraída duas vezes com 30 ml de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 40% de EtOAc/hexano para dar 5-bromo-3-metilindolin-2-ona (0,37 g, 17% de rendimento). MS m/z: 227 (M + 1).

Exemplo 48, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina:



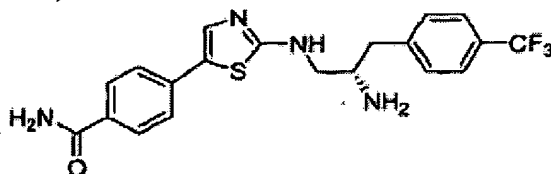
O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 42 usando 6-bromo-1H-indazol como um dos materiais de partida que levaram ao produto. 6-bromo-1H-indazol foi preparado usando 4-bromo-2-fluorobenzaldeído comercialmente disponível. LCMS (M + H) 418,1 calculado para C₂₀H₁₈F₃N₅S 417,5, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 29

Hz, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,46 - 3,49 (m, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 1H), 2,85 - 2,98 (m, 3H).

6-bromo-1H-indazol:

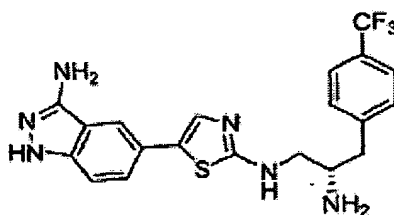
A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionada
 5 hidrazina (30 ml, 832 mmol) e 4-bromo-2-fluorobenzaldeído (4,69 g, 23 mmol). A solução foi agitada até 125° C por 3 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob pressão reduzida. A solução foi extinguida vertendo-se a mesma em uma mistura de água gelada (100 ml) e depois extraída com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas
 10 foram combinadas, secadas em sulfato de sódio e filtradas. A solução foi evaporada até a secura e absorvida em gel de sílica. O produto bruto foi purificado usando cromatografia de coluna através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (40 g), eluindo com um gradiente de 0% a 100% de EtOAc em hexanos, para fornecer 6-bromo-1H-indazol (4,6 g, 18 mmol, 76% de rendimento). LCMS ($M + H$) 197,9 calculado para $C_7H_5BrN_2$ 197,0, 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,67 - 7,72 (2H, m), 7,24 - 7,26 (m, 1H).

Exemplo 49, (s)-4-(2-(2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)benzamida:



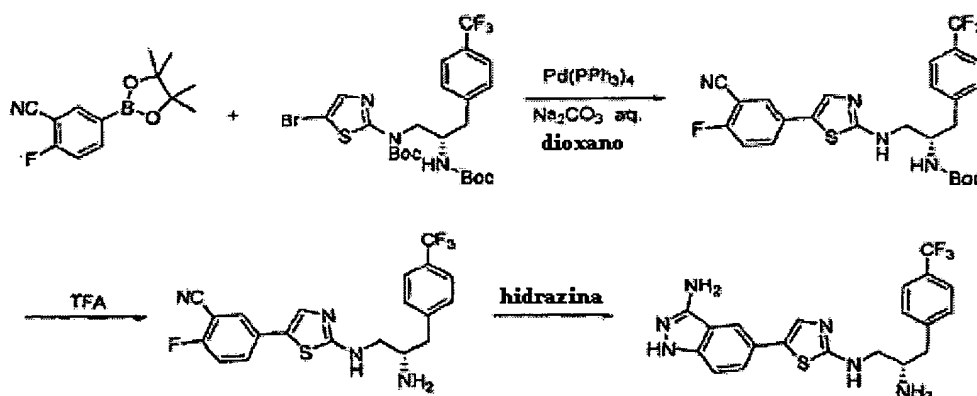
20 O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele descrito para o exemplo 36. LCMS ($M + H$) 421 calculado para $C_{20}H_{20}F_3N_4OS$ 421,45. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_5$) δ ppm 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 5H), 3,40 (dd, $J = 4,4, 12,2$ Hz, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,96 (dd, $J = 4,8, 13,3$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J =$
 25 7,2, 13,3 Hz, 1H).

Exemplo 50, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-

propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:

O composto do título foi sintetizado usando o procedimento
mostrado no Esquema 11. 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-
2-il)benzonitrila foi preparado como mostrado no Esquema 1 usando 5-
5 bromo-2-fluorobenzonitrila comercialmente disponível como o material de
partida.

1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila foi preparado como descrito no Exemplo 36.

Esquema 11

10 **5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrila:**

A uma solução de 1-(N-(5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxil-carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,20 g, 0,34 mmol) em 3 ml de dioxano em um tubo de microonda seguro, foi adicionado 2-fluoro-5-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila (0,13 g, 0,52 mmol), carbonato de sódio, 2 M em água (0,69
15 ml, 1,4 mmol) e tetracis(trifenilfosfino) paládio (0,020 g, 0,017 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio por 30 segundos e o tubo foi selado. O tubo foi depois aquecido até 120° C em uma unidade de microonda Personal

Chemistry por 20 minutos. A mistura foi diluída com 5 ml de água e extraída duas vezes com 8 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 7 ml de salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida produziram (S)-1-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il-carbamato de terc-butila, misturadas com os dois outros produtos. A mistura bruta foi levada para reação seguinte sem qualquer outra purificação.

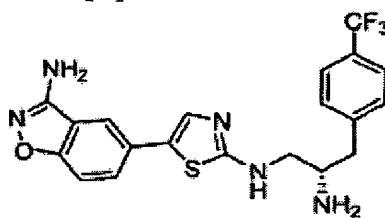
A uma solução de (S)-1-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila (,18 g, 0,35 mmol) em 7 ml de DCM foi adicionado TFA (,40 ml, 5,2 mmol). Depois de 30 minutos, 2 ml de TFA adicional foram adicionados. A mistura foi agitada por 30 minutos e foi depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 30 ml de EtOAc 1:1 até Na_2CO_3 2 N aquoso. A mistura foi dividida em um funil de separação e a porção aquosa foi extraída com 25 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 10% de MeOH/DCM) produziram 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrila (,14 g, 0,33 mmol, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (dd, $J = 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 8,7, 5,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H) LCMS ($M + H$) 421 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 420,43.

5-(2-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:

5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrila (,042 g, 0,100 mmol) foi coletada em hidrazina (,50

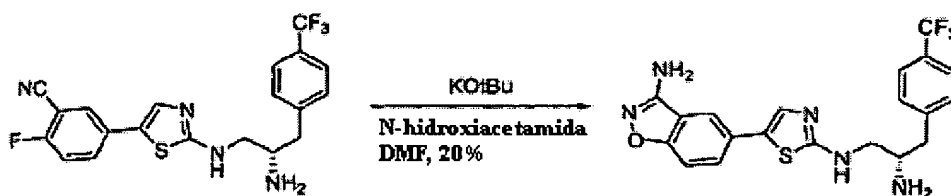
ml) em um tubo de microonda seguro. O tubo foi selado e aquecido em uma unidade de microonda Personal Chemistry até 100° C por 5 minutos. A hidrazina foi depois removida sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela HPLC (95:5 a 70:30 água:MeCN em 45 minutos), produzindo 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina (0,027 g, 0,062 mmol, 62% de rendimento) como um sólido amarelo amorfo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1 H), 1,95 - 1,91 (m, 1H). H RMS (M + H) para C₂₅H₂₇F₃N₆O₂S calculado 433,14168, obs. 433,14225.

Exemplo 51, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina:



O composto do título foi sintetizado usando o procedimento mostrado no Esquema 12 usando o mesmo 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrila intermediário como no Exemplo 50.

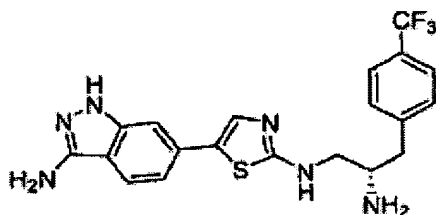
Esquema 12



A uma solução de N-hidroxiacetamida (0,02 g, 0,3 mmol) em 1,5 ml de DMF, foi adicionado terc-butóxido de potássio (1,0 M em THF (0,3 ml, 0,3 mmol)). A mistura foi agitada por 30 minutos e depois 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-2-fluoro-

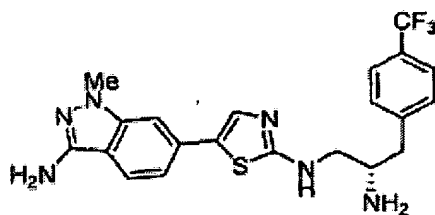
benzonitrila (,086 g, 0,2 mmol) foi adicionado em 1,5 ml de DMF. A mistura foi agitada por 12 horas e foi depois diluída com 20 ml de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com 10 ml de salmoura e foi depois secada em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas pela purificação de HPLC (95:5 a 70:30 água:MeCN em 50 minutos) produzindo 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina (,018 g, 0,04 mmol, 20% de rendimento) como um sólido amorfo. ^1H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,65 (d, 9,1 Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1 H), 5,51 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 5,3, 13,7$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 7,5, 13,7$ Hz, 1H). H RMS (M + H) para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ calculado 434,12569, obs. 434,12614.

Exemplo 52, 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-amina:



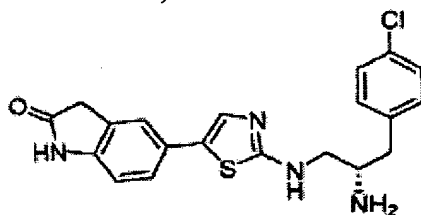
O composto do título foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado para preparar o Exemplo 50 usando 4-bromo-2-fluorobenzonitrila comercialmente disponível como o material de partida ao invés de 5-bromo-2-fluorobenzonitrila. LCMS (M + H) 433 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$ 433,47. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 - 7,61 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H).

Exemplo 53, 6-(2-((s)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1h-indazol-3-amina:



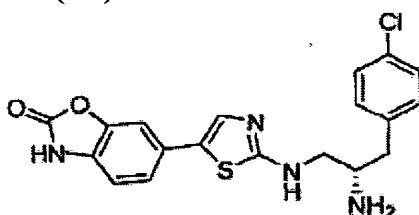
Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele do Exemplo 52 usando metila hidrazina ao invés do hidrazina como o reagente em THF última etapa. LCMS (M + H) 447 calculado para $C_{21}H_{22}F_3N_6S$ 447,15. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,5 - 3,0 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,76 (s, 1H).

Exemplo 54, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-tiazol-5-il)indolin-2-ona:



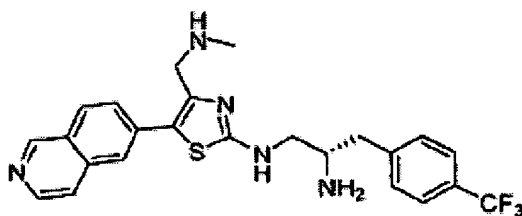
Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele do Exemplo 1 e Exemplo 36. A reação de ligação usada $(tBu_2PPh)_2PdCl_2$ como o catalisador com KOAc como a base ao invés do $Pd(PPh_3)_4$ com Na_2CO_3 como a base como mostrado no Esquema 1. A reação começou com a 5-bromoindolin-2-ona comercialmente disponível. LCMS (M + H) 399 calculado para $C_{20}H_{20}ClN_4OS$ 399,1; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,57 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,66 (s, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H).

Exemplo 55, 6-(2((s)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3h)-ona:



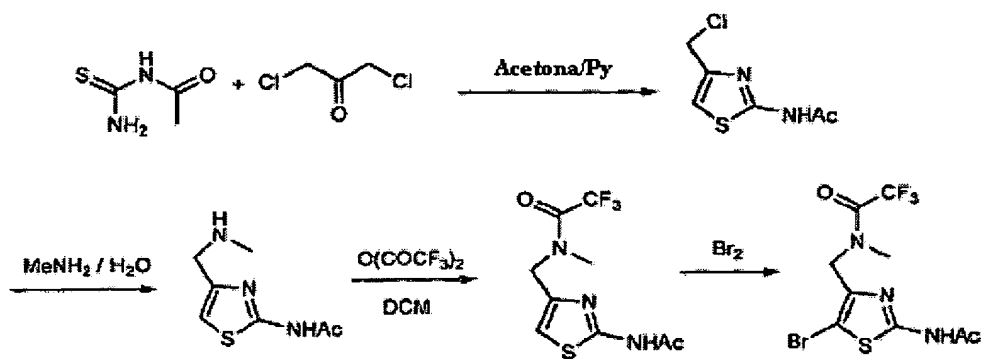
Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele do Exemplo 544. O mesmo começou com a 6-clorobenzo[dioxazol-2(3H)-ona comercialmente disponível. LCMS (M + H) 401 calculado para $C_{19}H_{18}ClN_4O_2S$ 401,1; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 6 ppm 7,35 - 7,20 (m, 7H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 3,50 - 3,10 (m, 3H), 2,87 (dd, $J = 13,5, 5,9$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H).

Exemplo 56, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-((metilamino)metil)tiazol-2-amina:



Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 1 usando N-((2-acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (sintetizado como mostrado no Esquema 13) como o material de partida para ligar com o ácido isoquinolin-6-ilborônico. LCMS (M + H⁺) 472,2 calculado para $C_{24}H_{25}F_3N_5S$ 472,2; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,82 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,55 (m, 3H), 9,75 (s, 1 H).

Esquema 13



N-((2-acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida:

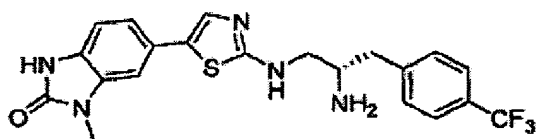
1,3-dicloroacetona (19,8 ml, 216 mmol) e acetotiouréia (25,5 g, 216 mmol) foram misturados em 200 ml de acetona. Piridina (20 ml) foi depois adicionada à solução. Uma solução amarela clara formou-se. A solução foi aquecida ao refluxo por 30 minutos. Depois removendo a maior parte do solvente sob uma pressão reduzida, o resíduo remanescente foi misturado com EtOAc e água. O pH da fase aquosa foi ajustado ao pH = 2 com HCl 2 N. Após da partição, a fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. A solução combinada de EtOAc foi lavada duas vezes com NH₄Cl saturado aquoso e secada em sulfato de sódio anidro. Depois da remoção do solvente sob pressão reduzida, um sólido branco (19,5 g, 102 mmol) foi obtido como o produto N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida bruto.

A uma solução aquosa agitado de aminometano a 40% (10 ml, 290 mmol), foi adicionado às gotas em 30 minutos o N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida bruta (5 g, 26 mmol) em THF (100 ml) através de um funil de adição. Depois da adição, a mistura foi agitada por um adicional de 30 minutos. Depois da remoção da maior parte do solvente sob uma pressão reduzida, a solução aquosa foi misturada com cloreto de sódio até a saturação e foi depois extraída três vezes com EtOAc. A solução de EtOAc foi secada em sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente sob uma pressão reduzida, um óleo amarelo foi obtido do produto bruto (2,9 g, 16 mmol) N-(4-((metilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida.

N-(4-((metilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida bruta (2,7 g, 15 mmol) foi dissolvida em 50 ml de DCM. A esta solução foi adicionado ácido trifluoroacético anidrido (6,1 ml, 44 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos. A esta solução de reação, Br₂ (0,77 ml, 15 mmol) foi adicionado às gotas. Depois da adição, a solução de DCM foi lavada duas vezes com água e duas vezes com bicarbonato de sódio saturado. A solução de DCM foi depois secada em sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi submetido a uma separação pela cromatografia de coluna em gel de sílica

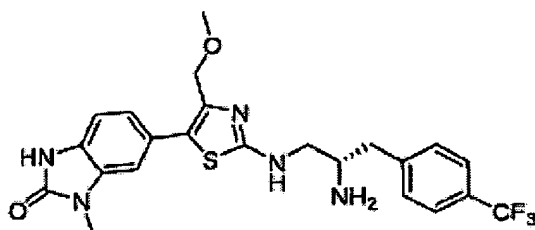
usando 20% de EtOAc em hexano para produzir um sólido branco amarelado como o produto puro (1,84 g, 5,1 mmol) N-((2-acetilamino-5-bromotiazol-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida. LCMS ($M + H^+$) 360,0 calculado para $C_9H_{10}BrF_3N_3O_2S$ 360; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 9,13 (s, 1H).

Exemplo 57, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona:



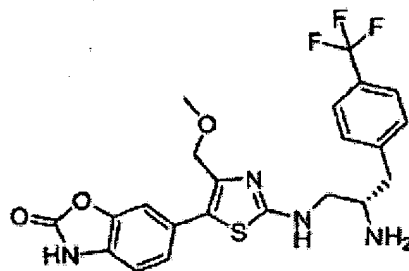
Este composto foi sintetizado usando um procedimento similar àquele mostrado no Esquema 1 usando (S)-N-(5-bromotiazol-2-il)-N-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propil)acetamida como o material de partida para ligar com 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, que foi preparada de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 1 usando 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona como o material de partida para reagir com bis(pinacolato)diboro. 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona foi preparada tratando-se de 5-bromo-2-oxo-2,3-diidrobenzo-[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butila com sulfato de dimetila na presença de carbonato de sódio seguido por etapa de cristalização em MeOH úmido. 5-bromo-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butila foi preparado como descrito por Puwen Zhang, *et. al.*, em *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11 (2001) 2747-2750. LCMS ($M + H^+$) 448,1 calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_5OS$ 448,1; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,72 (dd, $J = 13,40, 7,53$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 13,60, 5,38$ Hz, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 7,02 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,22, 1,37$, 1H), 7,19 (d, $J = 1,37$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

Exemplo 58, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-

2(311)-ona:

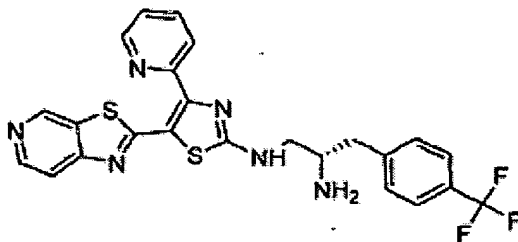
Este composto foi preparado usando um procedimento similar àquele usado no Exemplo 57 usando o mesmo intermediário 5-bromotiazol de partida usado no Exemplo 14. LCMS ($M + H^+$) 491,1 calculado para $C_{23}H_{25}P_3N_5O_2S$ 491,1; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,12 (dd, $J = 6,94, 7,47$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (bs, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,69 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

Exemplo 59, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(metoximetil)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:



O composto do título foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para preparar o Exemplo 58. LCMS ($M + H^+$) 479,1 calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_4O_3S$ 479,1.

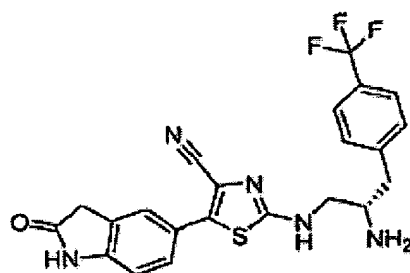
Exemplo 60, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(piridin-2-il)-5-(thiazolor5,4-c]piridin-2-il)thiazol-2-amina:



O composto do título foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para preparar o Exemplo 17 como mostrado no Esquema

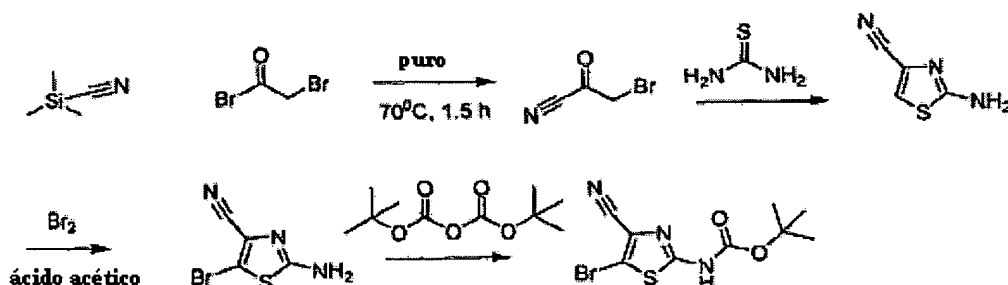
6. LCMS (M + H) 513,1 calculado para C₂₄H₂₀F₃N₆S₂ 513,11. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 4,2, 14,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 7,4, 14,5 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,14 (m, 2H).

Exemplo 61, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrila:



O composto do título foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para preparar o Exemplo 1 como mostrado no Esquema 1. LCMS (M + H) 458,1 cálculo: 458,1. O 1-(N-(4-ciano-5-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila de partida foi preparado como descrito no Esquema 10 usando 5-bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila como o material de partida. 5-bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila foi sintetizado como mostrado no Esquema 14.

Esquema 14



2-Aminotiazol-4-carbonitrila:

Brometo de bromoacetila (15,0 g, 74,3 mmol) foi adicionado às gotas em cianeto de trimetilsilila (8,85 g, 89,2 mmol). Depois da adição, a mistura de reação foi aquecida até 70°C por 90 minutos. 50 ml de ACN foi

adicionado à reação e depois tiouréia (6,78 g, 89,16 mmol) foi adicionada à reação. A reação foi completada depois de um tempo de refluxo de 2 horas. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionado à mistura de reação e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. nenhuma outra purificação foi necessária. LCMS (API-ES) m/z (%): 126,2 (100%, M + H).

2-Amino-5-bromotiazol-4-carbonitrila:

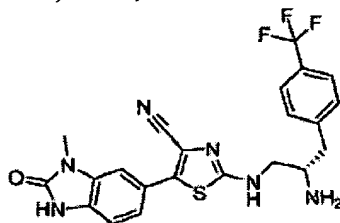
2-Aminotiazol-4-carbonitrila (1,40 g, 11,18 mmol) foi dissolvida em 20 ml de AcOH em um frasco de fundo redondo de 150 ml. Br₂ (1,78 g, 11,18 mmol) foi adicionado à reação de uma maneira às gotas. Depois da agitação na temperatura ambiente por 10 minutos, AcOH foi removido sob vácuo. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. 2-amino-5-bromotiazol-4-carbonitrila (1,20 g, rendimento: 53%) foi obtido. LCMS (API-ES) m/z (%): 205,9 (100%, M⁺ + 2H).

5-bromo-4-cianotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

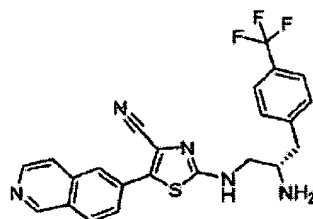
2-Amino-5-bromotiazol-4-carbonitrila (1,20 g, 5,88 mmol) foi dissolvida em 50 ml de dioxano. Dicarbonato de di-terc-butila (2,56 g, 11,76 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (35,9 mg, 0,295 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A reação foi completa depois aquecida a 75°C por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (condição: 15% de EtOAc em hexano). LCMS (API-ES) m/z (%): 303,9 (100%, M⁺).

Exemplos 62 e 63: Exemplos 62 e 63 foram sintetizados usando um procedimento similar àquele usado para o exemplo 61.

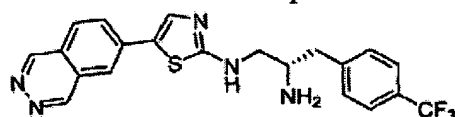
Exemplo 62, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrila: LCMS (M + H) 473,1 cálculo: 473,1.



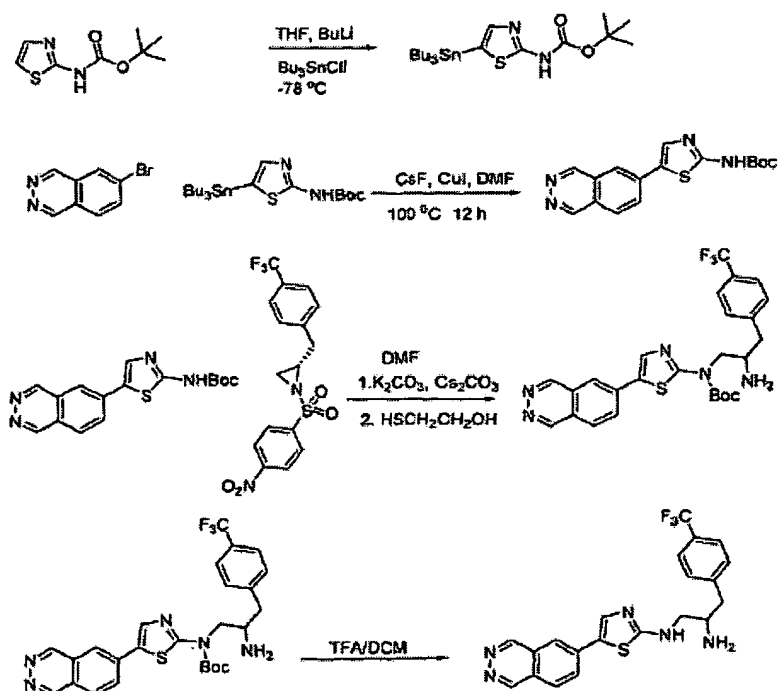
Exemplo 63, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carbonitrila: LCMS (M + H) 454,1 cálculo: 454,1.



Exemplo 64, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado como mostrado no Esquema 15.



10 Esquema 15



5-(tributilestanil)thiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

Uma solução de thiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (15,0 g, 75 mmol), em THF (200 ml) foi agitada a -78°C e depois n-butila lítio (63 ml, 157 mmol) foi adicionado às gotas em 15 minutos. A solução resultante foi agitada a -78°C por 30 minutos e depois cloreto de tributilestano (22 ml, 82 mmol) foi depois adicionado às gotas. A mistura amarela clara resultante foi agitada por 30 minutos a -78°C. O banho foi depois removido e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi depois agitada por 2,5 horas. A mistura de reação foi extinta com uma solução NH₄Cl saturada (300 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (300 ml), secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep (330 g), eluindo com um gradiente de 10% até 20% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (30 g, 81%) LCMS (M + H⁺) 490,1 calculado para C₂₀H₃₈N₂O₂SSn 490,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (s, 1 H), 1,59 (s, 9H), 1,30 (tt, 6H), 1,54 (t, 6H), 1,10 (qt, 6H), 0,80 (t, 9H).

5-(ftalazin-6-il)thiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

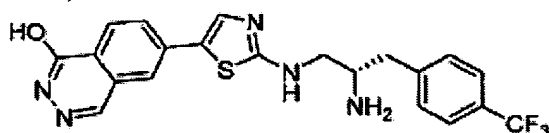
Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com 6-bromoftalazina (1,0 g, 5 mmol), 5-(tributilestanil)thiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (4,0 g, 7 mmol), DMF (4 ml), fluoreto de cério (1,0 g, 10 mmol), iodeto de cobre(I) (0,2 g, 1,0 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,3 g, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida até 100°C durante a noite. A mistura foi diluída com DCM (20 ml) e água (5 ml) e filtrada através de Celite. A solução orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep (40 g), eluindo com um gradiente de 5% até 10% de MeOH em DCM para fornecer o

composto do título (1,19 g, 76%). LCMS ($M + H^+$) 329,3 calculado para $C_{16}H_{16}N_4O_2S$ 329,3; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,50 (s, $J = 13,69$ Hz 1H), 9,46 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,37$, Hz 1H), 7,92 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H) 1,40 (s, 9H).

5 *N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina:*

Uma solução de 5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (0,320 g, 0,97 mmol) e Cs_2CO_3 (0,63 g, 1,9 mmol) em DMF foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A solução resultante foi tratada às
 10 gotas com ((S)-2-(4-(trifluorometil)benzil-1-(4-nitrofenil-sulfonil)aziridina em DMF e foi depois agitada por 30 minutos. A reação foi tratada em porções com K_2CO_3 (0,67 g, 4,9 mmol) e mercaptoetanol (0,23 g, 2,9 mmol) e agitada por 15 minutos. Depois da remoção do solvente sob pressão reduzida, o
 15 resíduo foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep (40 g), eluindo com um gradiente de 5% a 95% de MeOH em DCM. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM e tratado com TFA para fornecer o
 20 composto do título (0,100 g, 19% de rendimento). LCMS ($M + H^+$) 430,6 calculado para $C_{21}H_{18}F_3N_5S$ 430,6; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (sd, 3H), 7,35 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H) 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

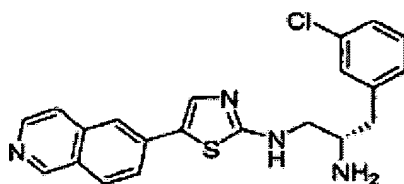
Exemplo 65, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol -5-il)ftalazin-1-ol:



25 O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 64 usando 5-(1-hidroxiftalazin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila como o material de partida. LCMS ($M + H^+$) 446,2

calculado para $C_{21}H_{18}F_3N_5SO$, 446,2; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H) 7,62 (d, 2H) 7,47 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H) 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

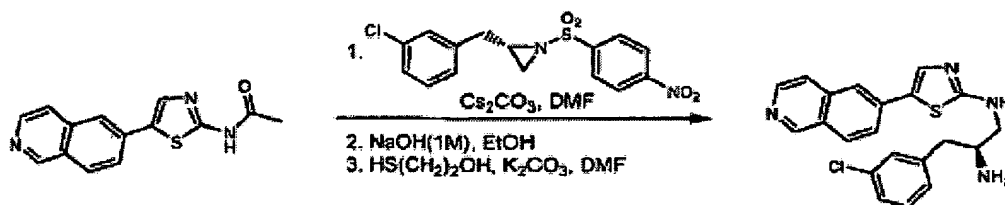
5 **Exemplo 66, N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:**



Este composto foi sintetizado como mostrado no Esquema 16.

10 LCMS ($M + H^+$) 395,1 calculado para $C_{21}H_{20}ClN_4S$ 395,1; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 3H), 7,20 - 7,35 (m, 5H), 3,28 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,53 (m, 1H).

Esquema 16



N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida:

15 A uma mistura de cloreto de lítio (0,295 g, 6,94 mmol) (secada em chama), 6-bromoisoquinolina (0,1805 g, 0,868 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,0501 g, 0,0434 mmol) em um vaso de reação de microonda, foi adicionada uma solução de *N*-(5-(tributylestanil)tiazol-2-il)acetamida (0,561 g, 1,30 mmol) em DMF (2,00 ml, 0,868 mmol). A mistura foi selada e aquecida até 100°C

20 (banho de óleo) durante a noite. Depois de esfriar, a mistura (solidificou) foi diluída com EtOAc e água (2 ml cada) e sonificada por 10 minutos. A mistura resultante foi filtrada e o sódio foi lavado com água e mais EtOAc para fornecer *N*-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-acetamida (0,2177 g, 0,808 mmol)

como um sólido amarelo. LCMS ($M + H^+$) 270,3 calculado para $C_{14}H_{12}N_3OS$ 270,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,32 (br s, 1 H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,67$ Hz, 1H), 8,13 - 8,15 (m, 3H), 8,06 (d, $J = 7,20$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 5,67$ Hz, 1 H), 2,20 (s, 3H).

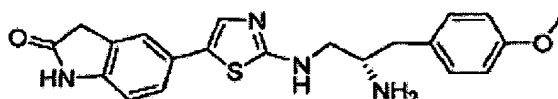
5 *N-((3)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-tiazol-2-amina:*

A uma suspensão agitada de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida (0,1441 g, 0,5 mmol) e Cs_2CO_3 (0,5 g, 2 mmol) em DMF (3 ml, 39 mmol), foi adicionada uma solução de (S)-2-(3-clorobenzil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,4 g, 1 mmol) em DMF (2 ml) a 0°C. Depois da
10 agitação na mesma temperatura por 1 hora, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 4 horas. A reação foi depois extinguida com NH_4Cl (10 ml (aquoso)) e água (10 ml) e diluída com EtOAc (5 ml). A camada aquosa separada foi extraída com EtOAc (10 ml x 2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 ml x 2) e
15 salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em Na_2SO_4 e concentrada para dar o resíduo bruto como um sólido amarelo, que foi usado diretamente sem outra purificação.

A uma mistura agitada de N-((S)-3-(3-clorofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propil)-N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)acetamida
20 bruta (0,33 g, 0,535 mmol) em EtOH (3 ml), foi adicionado hidróxido de sódio (1,1 ml, solução 1 M aquosa, 1,1 mmol) na temperatura ambiente. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi depois diluída com NH_4Cl (10 ml (aquoso)) e água (10 ml) e diluída com DCM (5 ml). A camada aquosa separada foi extraída com
25 EtOAc (5 ml x 2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para dar o resíduo bruto (0,2233 g, 385 μ mol), ao qual DMF (2 ml), 2-mercaptoetanol (60 mg, 770 μ mol) e K_2CO_3 (160 mg, 1155 μ mol) foram adicionados seqüencialmente. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora e a mistura

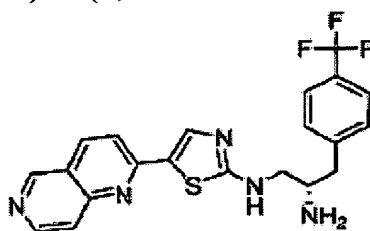
resultante escura foi diluída com NH_4Cl (5 ml (aquoso)) e água (5 ml) e diluída com DCM (5 ml). A camada aquosa separada foi extraída com DCM (10 ml x 2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para dar o resíduo bruto o qual foi purificado com cromatografia de coluna cintilante (puro DCM $\rightarrow$ 5% de MeOH em DCM) para obter o produto desejado N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (33 mg, 84 μmol) como um sólido amarelo.

Exemplo 67, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)-tiazol-5-il)indolin-2-ona:



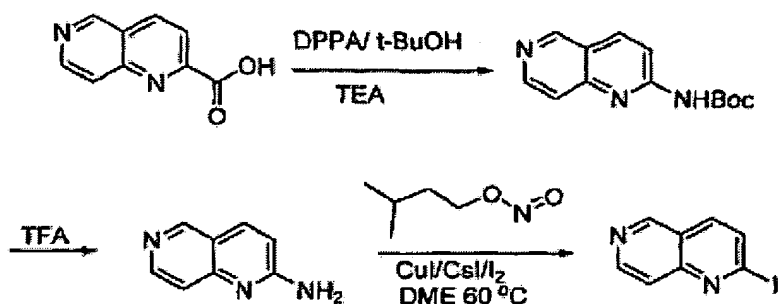
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 36. LCMS m/z : 395 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,92 (dd, $J = 10,27, 7,34$ Hz, 2H), 3,44 - 3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,02$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,61$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,61$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,37 (s, 1H).

Exemplo 68, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina:



O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 64 pela ligação de 2-iodo-1,6-naftiridina com 5-(tributylestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila. O 5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila resultante, foi tratado com o sulfamidato cíclico como descrito no Esquema 10 para o exemplo 36. A 2-iodo-1,6-naftiridina intermediária foi preparada como mostrado no Esquema 17.

Esquema 17



1,6-naftiridin-2-ilcarbamato de terc-butila:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado ácido 1,6-naftiridino-2-carboxílico (5 g, 29 mmol), t-BuOH (32 ml, 29 mmol) e TEA (4 ml, 29 mmol). O material de partida foi dissolvido com ultrasonicação. Difenilfosforil azida (7 ml, 34 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi depois aquecida até 80°C. A mistura foi vertida em água gelada (20 ml) e foi dividida entre salmoura (100 ml) e EtOAc (100 ml). A camada de EtOAc foi secada em sulfato de sódio, concentrada e purificada pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0% a 40% de EtOAc em hexano, para fornecer o composto do título (2,7 g, 38%). MS m/z: 245 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, DM SO-d₆) δ ppm 1,50 (s, 9H), 7,61 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

1,6-Naftiridin-2-amina:

Uma mistura de TFA/DCM a 50% (10 ml) foi adicionada ao 1,6-naftiridin-2-ilcarbamato de terc-butila (2,7 g, 11,0 mmol) da etapa acima. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada e diluída com 30 ml de água. Uma solução saturada de NaHCO₃ (15 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi extraída duas vezes com 50 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas e purificadas pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0 a 15% de MeOH/DCM para dar 1,6-naftiridin-2-amina (1,6 g, 99% de rendimento). MS m/z: 145 (M + 1). ¹H RMN (400

MHz, (CD₃OD)): δ ppm 6,93 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 6,06$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

2-Iodo-1,6-naftiridina:

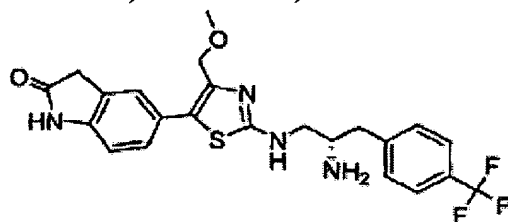
6-Naftiridin-2-amina (1,6 g, 5,5 mmol), 12 (0,70 g, 2,8 mmol),
 5 iodeto de cobre(I) (0,32 mg, 1,7 mmol), iodeto de césio (1,43 g, 5,5 mmol),
 nitrito de isoamila (3,9 g, 33,1 mmol) e 60 ml de DME foram adicionados a
 um frasco de fundo redondo de 250 ml. A mistura de reação foi aquecida até
 60°C por 16 horas e depois 70 ml de EtOAc foi adicionado à mistura de
 reação. A mistura foi lavada com 70 ml de solução NH₃ a 20% e 70 ml de
 10 solução 1 M Na₂S₂O₃. A camada orgânica foi concentrada e purificada pela
 cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-
 Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0 a 15% de EtOAc/hexano para
 dar 2-iodo-1,6-naftiridina (280 mg, 19,8% de rendimento). MS m/z : 257 ($M +$
 1).

15 *N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-*
2-amina:

A uma solução de 5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de
 terc-butila (28 mg, 85 μ mol) em 5 ml de DFM, foi adicionado Cs₂CO₃ (56
 mg, 171 μ mol). A mistura foi aquecida até 50°C e sulfamidato cíclico (47 mg,
 20 128 μ mol) foi adicionado lentamente em 2 ml de DMF. Depois de 1 hora, a
 reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 20
 ml de EtOAc e 20 ml de HCl 1 M aquoso foi adicionado. A mistura foi
 agitada por 1 hora e depois foi transferida a um funil de separação. A mistura
 foi dividida e a porção aquosa foi extraída duas vezes com 40 ml de EtOAc.
 25 As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 25 ml de salmoura e
 depois foram secadas em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão
 reduzida, seguidas pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica
 pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente 1% até 20% de
 EtOAc/hexanos, forneceu o produto desejado como um sólido amarelo. MS

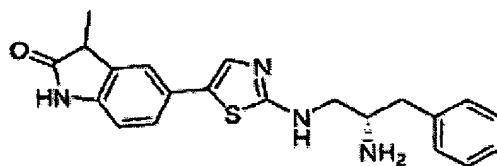
m/z: 630 (M + 1). Uma solução de TFA/DCM a 70% (3 ml) foi adicionada ao intermediário protegido por Boc. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada e purificada pela LC preparativa (10 a 100% de MeCN em água 20 a 45 ml/min) para dar N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina (13 mg, 36% de rendimento). MS m/z: 430 (M + 1).

Exemplo 69, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona:



O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para os exemplos 37 a 40. MS m/z: 477 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃OD)): δ ppm 3,05 - 3,11 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,47 - 3,66 (m, 4H), 3,81 (dd, J = 7,24, 3,72 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,82 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

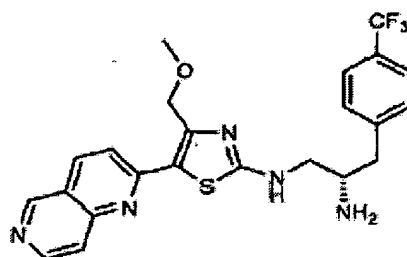
Exemplo 70, 5-(2((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona:



O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para os exemplos 37 a 40. MS m/z: 379 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃OD)): δ ppm 1,46 (d, J = 7,43 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 7,83 Hz, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 3,80 (qd, J = 7,24, 4,11 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 7H), 7,45 (s, 1H).

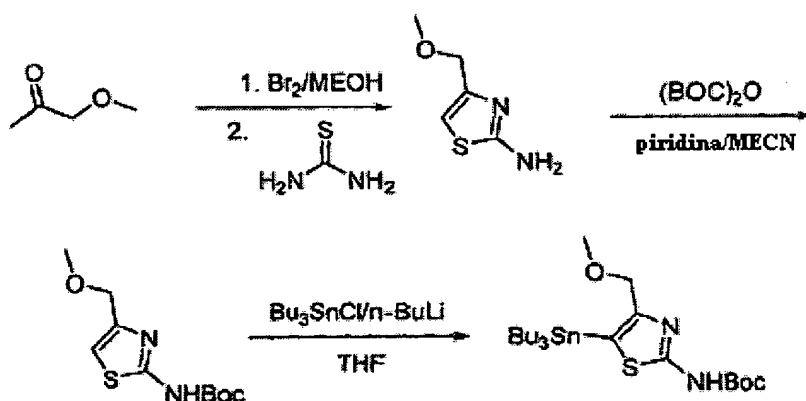
Exemplo 71, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-

amina:



Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 68. O 4-(metoximetil)-5-(tributilestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila intermediário foi preparado como mostrado no Esquema 18. LCMS m/z : 474 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,13 (d, $J = 1,56$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 1H) 3,75 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,49 - 7,71 (m, 5H), 8,08 (d, $J = 8,96$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 6,64$, 2H), 8,63 - 8,68 (m, 2H), 9,51 (s, 1H).

Esquema 18



10 4-(Metoximetil) tiazol-2-amina:

Uma solução de 1-metoxipropân-2-ona (20,3 g, 231 mmol) em 200 ml de MeOH foi adicionada a um frasco de fundo redondo de 250 ml. O frasco foi depois imerso em um banho de água gelada. Br_2 foi adicionado às gotas à mistura de reação através de um funil de adição. Depois da adição, o funil de adição foi enxaguado com 50 ml de MeOH e a mistura de reação foi agitada por 20 minutos a 0°C . O banho de água gelada foi depois removido e a mistura de reação foi agitada por mais duas horas. Tiouréia (18 g, 231 mmol) foi depois adicionada à mistura de reação e a reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A reação foi concentrada e bicarbonato de sódio

saturado e carbonato de sódio sólido foram usados para ajustar o pH até 8 e 9. A mistura resultante foi depois extraída três vezes com 200 ml de porções de EtOAc. As camadas orgânicas foram concentradas e depois purificadas pela recristalização para dar 4-(metoximetil)tiazol-2-amina (11 g, 33% de rendimento em duas etapas). MS m/z: 145 (M + 1).

4-(metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

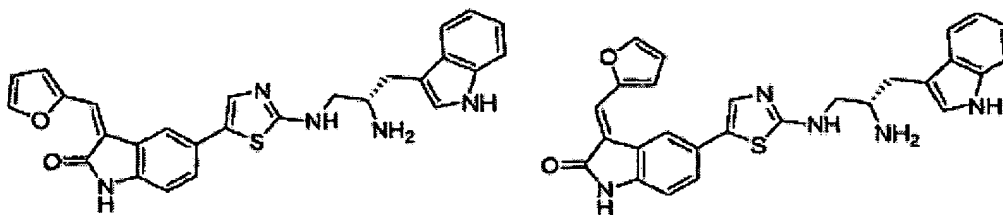
Uma suspensão de 4-(metoximetil)tiazol-2-amina (7,6 g, 53 mmol) em ACN (400 ml) foi agitada na temperatura ambiente e tratada com piridina (13 ml, 158 mmol) e depois dicarbonato de di-terc-butila (23 g, 105 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi reduzido a vácuo até aproximadamente 20 ml e a mistura foi dividido entre EtOAc (200 ml) e HCl 1 N (150 ml). A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EtOAc (150 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (75 ml), NaHCO₃ saturado (75 ml) e NaCl saturado (50 ml). A mistura resultante foi secada em Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente 0 a 25% de EtOAc/hexano para dar 4-(metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (7,5 g, 58%). MS m/z: 245 (M + 1).

4-(metoximetil)-5-(tributilestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

A um frasco de fundo redondo de 3 bocas secado em chama de 250 ml foi adicionado 4-(metoximetil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,75 g, 7,2 mmol) e 200 ml de THF seco. A solução resultante foi agitada a -78°C e tratada às gotas com n-BuLi 1,6 M em THF (9,4 ml, 15 mmol) em 15 minutos. a solução amarela clara resultante foi agitada a -78°C por 30 minutos e foi depois tratada às gotas com cloreto de tributilestanho (2,1 ml, 7,9 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos. O banho foi depois removido e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada na temperatura ambiente por 2,5 horas. A reação foi extinta pela

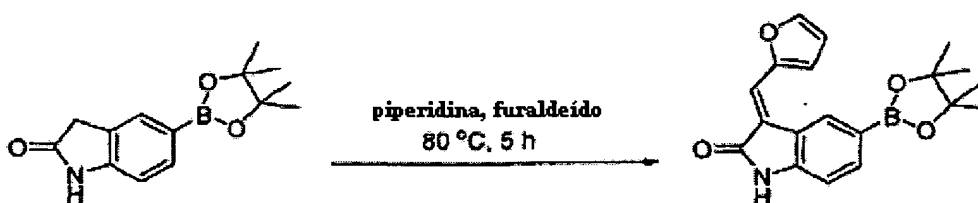
adição de NH_4Cl saturado (150 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com Et_2O (3 x 100 ml). as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaCl (100 ml) secadas em MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto bruto como um óleo viscoso que foi depois purificado pela cromatografia de coluna usando uma coluna de gel de sílica pré empacotada de Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 10% até 20% de EtOAc em hexano, para fornecer 4-(metoximetil)-5-(tributilestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (2,5 g, 65% de rendimento) como óleo ceroso. MS m/z: 535 ($M + 1$).

Exemplo 72, (E)- e (Z)-5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-ona: ditrifluoroacetatos



Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela usada para os exemplos 37 a 40 usando (E)-3-(furan-2-ilmetileno)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona como o material de partida que foi preparado como mostrado no Esquema 19. LCMS ($M + H$) 482,1 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 482,2; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,16 (s, 6H) 3,34 (s, 1 H) 3,69 (s, 1H) 3,83 (s, 2H) 6,77 (dd, $J = 3,42, 1,66$ Hz, 2H) 6,92 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,07 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H) 7,14 (d, $J = 2,93$ Hz, 5H) 7,25 (s, 3H) 7,35 - 7,43 (m, 9H) 7,60 (d, $J = 7,82$ Hz, 3H) 7,96 (s, 2H) 8,56 (s, 2H).

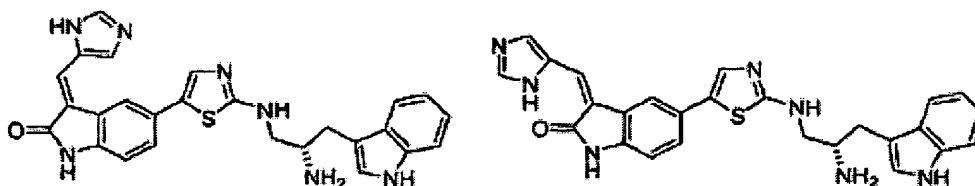
Esquema 19



5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

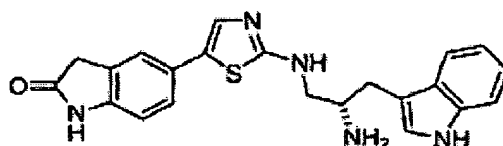
(2,00 g, 7,7 mmol), álcool etílico (77 ml), piperidina (0,15 ml, 1,5 mmol) e 2-furaldeído (0,77 ml, 9,3 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 250 ml. O frasco foi selado com um septo e aquecido até 80°C por 5 horas. A mistura foi esfriada e filtrada através uma frita de vidro média. O filtrado foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (120 g), eluindo com um gradiente de 0% a 70% de EtOAc em hexano. As frações combinadas foram evaporadas e o produto foi cristalizado de EtOAc e hexanos a -20°C para dar (E)-3-(furan-2-ilmetileno)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (1,02 g, 39%) como um sólido laranja. LCMS (M + H) 338,1 calculado para C₁₉H₂₁BNO₄ 338,1.

Exemplo 73, (e)-3-((1h-imidazol-5-il)metileno)-6-(2((s)-2-amino3-(1h-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona ditrifluoroacetatos:



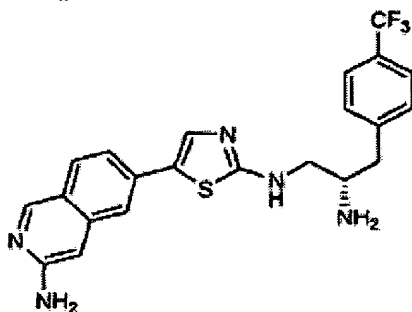
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 72. ¹H RMS (M + H) 482,17598 calculado para C₂₆H₂₄N₇OS 482,17576; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65 (s, 1H) 2,80 - 2,87 (m, 3H) 2,98 (s, 1H) 3,07 (ddd, J = 13,45, 6,60, 6,36 Hz, 2H) 3,20 (s, 1H) 3,21 (d, J = 2,54 Hz, 1H) 3,42 - 3,49 (m, 1H) 3,61 - 3,80 (m, 6H) 3,89 (dd, J = 7,04, 4,30 Hz, 1H) 4,64 (t, J = 6,36 Hz, 2H) 6,95 - 7,16 (m, 4H) 7,25 - 7,42 (m, 4H) 7,47 (s, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,02 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,37 Hz, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,08 - 8,11 (m, 1H) 8,99 (s, 1H).

Exemplo 74, 5-(2((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)-tiazol-5-il)indolin-2-ona ditrifluoroacetato:



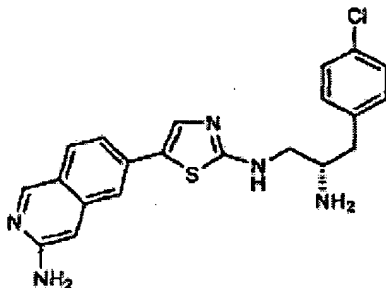
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 35 para fornecer o mesmo como um sólido amorfo branco amarelado: H RMS 404,15396 calculado para $C_{22}H_{22}N_5OS$ 404,15396; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,18 (d, $J = 7,24$ Hz, 2H), 3,54 - 3,72 (m, 4H), 3,84 (td, $J = 7,09, 4,01$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,14$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,24$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H).

Exemplo 75, 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina:



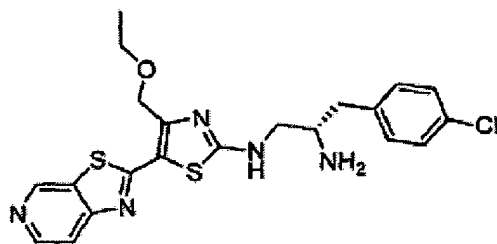
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para os exemplos 37 a 40. LCMS ($M + H$) 444,1 calculado para $C_{22}H_{21}F_3N_5S$ 444,1.

Exemplo 76, 6-(2((s)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-tiazol-5-il)isoquinolin-3-amina:



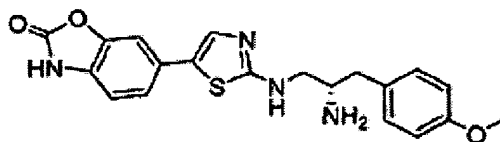
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para os exemplos 37 a 40. LCMS ($M + H$) 410,1 calculado para $C_{21}H_{21}ClN_5S$ 410,1.

Exemplo 77, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:



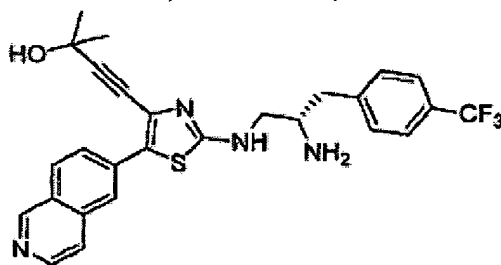
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 21. LCMS (M + H) 460,1 calculado para $C_{21}H_{23}ClN_5OS_2$ 460,09.

Exemplo 78, 6-(2((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)-tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:



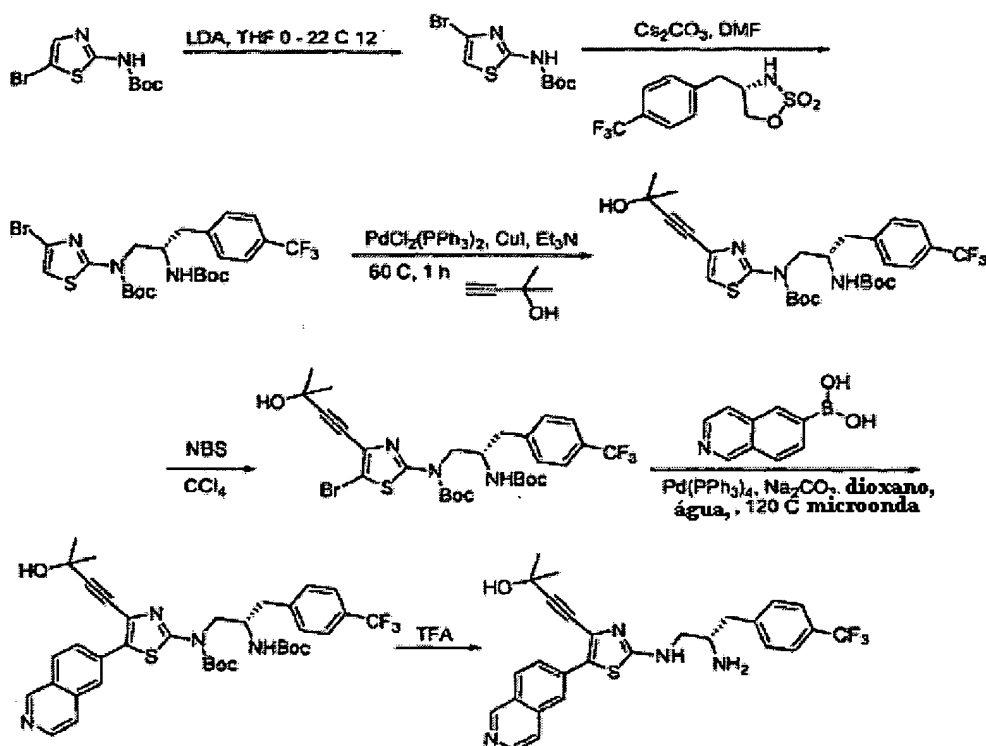
O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela usada para o exemplo 36. LCMS m/z: 397 (M + 1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,87 - 2,98 (m, 2H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 3H), 7,36 (s, 2H).

Exemplo 79, 4-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol:



4-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol foi sintetizado como mostrado no Esquema 20.

Esquema 20



4-bromotiazol-2-ilcarbamato de t-butila:

Diisopropilamina (2,3 ml, 16 mmol) foi coletada em 30 ml de THF e resfriada até 0°C. Butil lítio, 2,5 M em hexano (6,4 ml, 16 mmol), foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi agitada por 20 minutos. 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,5 g, 5,4 mmol) foi depois adicionado lentamente em 8 ml de THF. Depois de 15 minutos, aproximadamente 2 ml de água foram adicionados e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A mistura foi diluída com 30 ml de NH₄Cl 1/2 saturado aquoso e transferida para um funil de separação. A mistura foi extraída duas vezes com 5 ml de EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida produziram 4-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,5 g, 100% de rendimento) como um sólido marrom.

1-(N-(4-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

4-bromotiazol-2-ilcarbamato de t-butila (0,91 g, 3,3 mmol) foi coletado em 15 ml de DMF. Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 50°C. O sulfamidato cíclico (1,5 g, 3,9 mmol) foi

adicionado lentamente em 8 ml de 2:1 DMF:THF e a mistura foi agitada por 1 hora. O solvente foi depois removido sob pressão reduzida e o resíduo foi absorvido em 20 ml de EtOAc. 20 ml de HCl aquoso a 10% foi depois adicionado cuidadosamente e a mistura foi agitada por 30 minutos. NaOH aquoso a 5% foi em seguida adicionado até que o pH fosse maior que 7 e a mistura foi dividida em um funil de separação. A porção aquosa foi extraída duas vezes com 20 ml de EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com 30 ml de salmoura e secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 10% de EtOAc/hexanos), produziram 1-(N-(4-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,4 g, 74% de rendimento) como um sólido branco pegajoso: LCMS (M + H) 580, 582 calculado para C₂₃H₃₀BrF₃N₃O₄S 580, 582.

1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxil-carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

1-(N-(4-bromotiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,25 g, 0,43 mmol) foi coletado em 4 ml de Et₃N. 2-Metilbut-3-in-2-ol (0,21 ml, 2,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)-paládio(II) (0,030 g, 0,043 mmol) e iodeto de cobre (I) (0,025 g, 0,13 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 20 minutos. nenhuma reação foi observada e a mistura foi aquecida até 60°C por 1 hora. A reação foi julgada estar completa pela LC/MS, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 30% de EtOAc/hexanos), para fornecer 1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,23 g, 91% de rendimento): LCMS (M + H) 584 calculado para C₂₈H₃₇F₃N₃O₅S 583,6.

1-(N-(5-bromo-4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxil-carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butóxi
 5 /carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,18 g, 0,31 mmol) foi coletado em 5 ml de CCl₄ e NBS (0,11 g, 0,62 mmol) foi adicionado. Depois de 3 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 40% de EtOAc/hexanos) para produzir 1-(N-(5-bromo-4-(3-
 10 hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonil-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,05 g, 24% de rendimento) como um sólido branco.

*1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)-tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de
 15 (S)-terc-butila:*

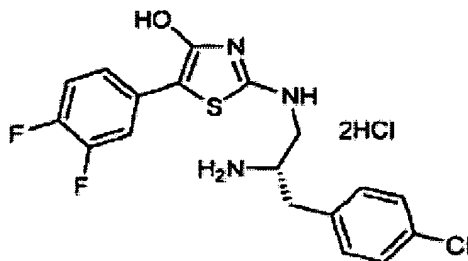
1-(N-(5-bromo-4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (0,025 g, 0,038 mmol) foi coletado em 1 ml de dioxano em um tubo de microonda seguro. Ácido isoquinolin-6-ilborônico (0,0098 g, 0,057
 20 mmol), carbonato de sódio, 2 M em água (0,075 ml, 0,15 mmol) e tetracistrifenilfosfina paládio (0) (0,0044 g, 0,0038 mmol) foram adicionados. A mistura foi degaseificada com nitrogênio e o tubo foi selado. O tubo foi depois aquecido até 120°C em uma unidade de microonda Personal Chemistry por 20 minutos. A mistura foi diluída com 10 ml de EtOAc, lavada
 25 com 5 ml de água e 5 ml de salmoura e depois secada em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (coluna de pipeta, 25% até 70% de EtOAc/hexanos), produziram 1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)propan-2-ilcarbamato de

(S)-terc-butila (0,010 g, 37% de rendimento) como um sólido branco.

4-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol:

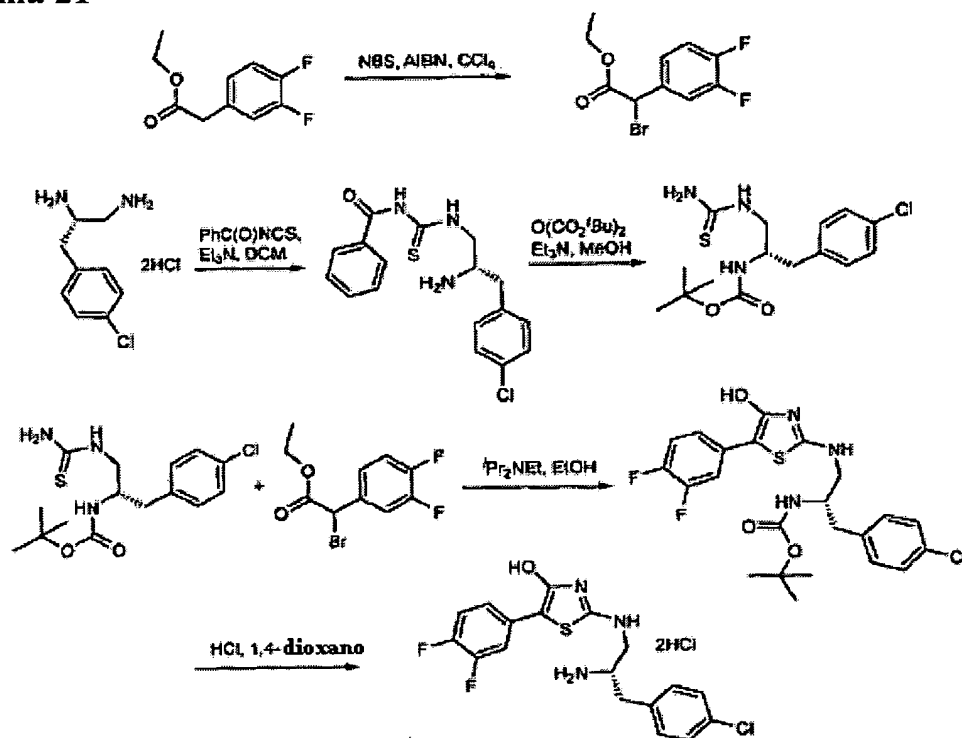
(1-(N-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-inil)-5-(isoquinolin-6-il)-
 5 tiazol-2-il)-terc-butoxilcarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (,010 g, 0,01 mmol) foi coletado em 1 ml de DCM e TFA (0,2 ml) foi adicionado. Depois de 1,5 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi carregado em uma coluna de Varian Mega Bond ELUT SCX em MeOH e eluído com NH₃ 1 M em MeOH
 10 para fornecer a base livre. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (coluna de pipeta, 2,5% até 10% de MeOH/DCM) para produzir 4-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,002 g, 28% de rendimento) como um óleo amarelo: LCMS (M +
 15 H) 511 calculado para C₂₇H₂₆F₃N₄OS 510,6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,41 (d, J = 5,87 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1H) 8,07 - 8,13 (m, 2H) 7,79 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,47 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 3H) 2,95 (d, J = 4,89 Hz, 1H) 2,73 (dd, J = 13,40, 7,34 Hz, 1H) 1,60 (s, 6H).

20 **Exemplo 80, dicloridreto de 2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol:**



Dicloridreto de 2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-
 5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol foi sintetizado como mostrado no Esquema 21
 partindo com 2-(3,4-difluorofenil)acetato de etila comercialmente disponível
 25 e dicloridreto de (S)-3-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina.

Esquema 21

*2-bromo-2-(3,4-difluorofenil)acetato de etila:*

Uma mistura de 2-(3,4-difluorofenil)acetato de etila (1,20 g, 5,99 mmol), N-bromossuccinamida (1,17 g, 6,59 mmol) e 2,2'-azobis(isobutironitril) (0,148 g, 0,899 mmol) em CCl₄ (20 ml) foi gradualmente aquecida ao refluxo e agitada nesta temperatura durante a noite. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (100% hexanos por 5 minutos, depois de 0 até 5% de EtOAc em hexanos em 23 minutos). O produto desejado foi obtido como um óleo incolor (1,14 g, 68%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,17 - 4,35 (m, 2H), 5,27 (s, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H).

(S)-1-(2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-3-benzoiltiouréia:

Uma solução de isotiocianato de benzoíla (2,94 ml, 21,9 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionada às gotas por intermédio de um funil de adição à mistura de dicloridreto de (S)-3-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina (5,63 g, 21,9 mmol) e TEA (7,60 ml, 54,6 mmol) em DCM (200 ml) a -10°C sob nitrogênio. A adição levou 30 minutos. A mistura foi depois

gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (20 até 100% de EtOAc em hexanos, Biotage Si 40 M). O produto foi obtido como uma
 5 espuma sólida branca, 5,53 g, 73%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,84 (amplo, NH_2), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 1H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,82 - 3,99 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 9,00
 10 (amplo, NH), 11,07 (amplo, NH). LCMS (API-ES): 348,1/350,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$), cloro padrão.

(4-clorofenil)-1-tioureidopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

Uma mistura de (5)-1-(2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-3-benzoiltiouréia (5,50 g, 15,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (3,80 g,
 15 17,4 mmol) e TEA (3,30 ml, 23,7 mmol) em MeOH (60 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi depois dividido entre EtOAc e água. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e o solvente foi removido a vácuo. A mistura foi depois agitada com K_2CO_3 (6,56 g, 47,4 mmol) em MeOH (20
 20 ml) na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (0 até 70% de EtOAc em hexanos). O produto foi obtido como um sólido branco espumoso, 4,04 g, 74%. ^1H RMN
 25 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,27 - 1,45 (m, 9H), 2,45 - 2,96 (m, 2H), 3,34 - 3,97 (m, 3H), 7,14 - 7,34 (m, 4H). LCMS (API-ES): 344,1/346,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$), cloro padrão.

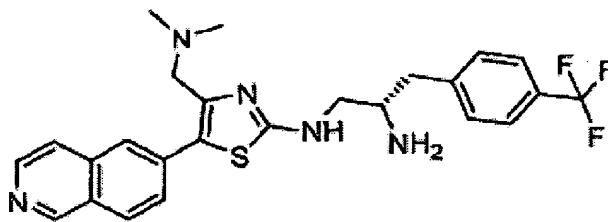
3-(4-clorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxitiazol-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

Uma mistura de 3-(4-clorofenil)-1-tioureidopropan-2- il-carbamato de (S)-terc-butila (0,585 g, 1,70 mmol) e 2-bromo-2-(3,4-difluorofenil)acetato de etila (0,500 g, 1,79 mmol) em álcool etílico (2 ml) e diisopropiletilamina (0,3 ml) em um frasco selado (frasco de microonda Biotage, 5 ml) com barra de agitação magnética foi aquecida em um forno de microonda (Initiator, Biotage) até 120°C por 15 minutos. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, os voláteis foram removido a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (20% de EtOAc em hexanos por 5 minutos, 20% até 100% de EtOAc em hexanos em 23 minutos). O produto foi obtido como um sólido branco, 0,201 g, 24%. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 - 1,39 (m, 9H), 2,52 - 2,97 (m, 2H), 3,35 - 3,60 (m, 1H), 3,64 - 3,85 (m, 1H), 3,92 - 4,24 (m, 1H), 7,11 - 7,46 (m, 7H). LCMS (API-ES): 496,1/498,1 (M + H), cloro padrão.

Dicloridreto de 2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilamino)-5-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-ol:

Cloreto de hidrogênio (solução 4,0 M em 1,4-dioxano, 5 ml) foi adicionado ao (S)-3-(4-clorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-4-oxo-4,5-diidrothiazol-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de terc-butila (0,0940 g, 0,190 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 90 minutos em um vaso selado. O solvente foi removido a vácuo para dar o produto como um sólido branco, 89,3 mg, 100%. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,90 -3,12 (m, 2H), 3,64 - 3,87 (m, 3H), 7,13 - 7,44 (m, 7H). LCMS (API-ES): 396,0/398,0 (M⁺ + H), cloro padrão.

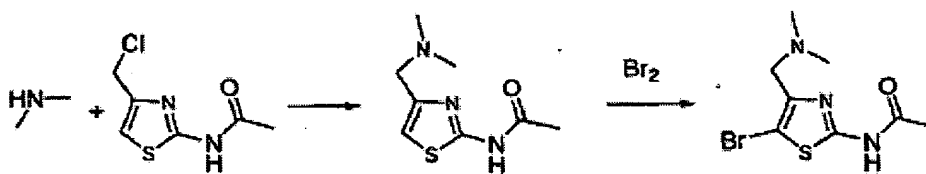
Exemplo 81, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-4-((dimetilamino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:



N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-

((dimetil-amino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: MS Teórico (M + H) 486,19, encontrado 486,2. O exemplo 81 foi sintetizado de uma maneira similar àquela do Exemplo 36 com uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol 1-(N-(5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila correspondente e o ácido borônico para produzir o (S)-1-(4-((dimetilamino)metil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila intermediário protegido por Boc. 1-(N-(5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila foi preparado de uma maneira similar àquela mostrada no Esquema 10 com 5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol como o material de partida. 5-bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol foi preparado como mostrado no Esquema 22.

Esquema 22



N-(4-((Dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida:

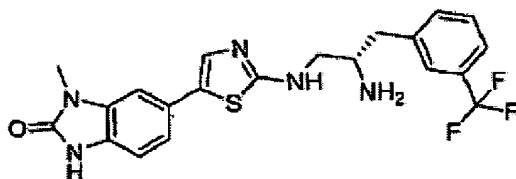
N-(4-(Clorometil)tiazol-2-il)acetamida (2,0 g, 10 mmol) em 20 ml THE foi adicionado em porções ao dimetilamina (4,7 g, 105 mmol). Depois da adição, a mistura foi agitada por um adicional de 30 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida. 200 ml de água destilada foram depois adicionados ao resíduo resultante e a mistura foi extraída com EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com solução de salmoura e secada em sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, um sólido branco amarelado foi

obtido como o produto bruto (1,3 g, rendimento = 80%). LCMS (API-ES) m/z (%) 200,1 (100%, $M^+ + H$). RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 224 (s, 3H) 2,26 (s, 6H) 3,43 (s, 2H) 6,73 (s, 1H).

N-(5-Bromo-4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)acetamida:

5 A uma solução de *N*-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)-acetamida (1,1 g, 5,5 mmol) em 10 ml de AcOH foi adicionado Br_2 (0,28 ml, 5,5 mmol) às gotas. A mistura resultante instantaneamente descolorida e um precipitado apareceu. O precipitado foi filtrado e lavado com AcOH. O precipitado coletado foi neutralizado com bicarbonato de sódio saturado e
10 extraído duas vezes com 100 ml de EtOAc. A camada orgânica foi combinada, lavada uma vez com salmoura e secada em sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, o produto foi obtido como um sólido branco (1,0 g, rendimento = 65%). LCMS (API-ES) m/z (%) 278,0 (100%, $M^+ + F1$), 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,24 (s, 3H) 2,28 (s, 6H) 3,44 (s, 2H).

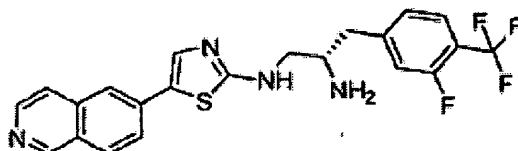
15 **Exemplo 82, 6-(2((S)-2-Amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino]tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** O Exemplo 82 foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para os exemplos 36 e 57 usando 3-(trifluorometil)-L-fenilalanina adquirido da PepTech como o material de partida para fabricar o sulfamidato cíclico
20 intermediário similarmente mostrado no Esquema 24. MS teórico ($M + H$) 448,13, encontrado 448,2; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,11 - 3,17 (m, 2H) 3,39 (s, 3H) 3,61 - 3,68 (m, 2H) 3,86 - 3,93 (m, 1H) 7,03 - 7,08 (m, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H) 7,22 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,57 - 7,65 (m, 3H) 7,70 (s, 1H).



25 **Exemplo 83, N-((S)-2-Amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** O Exemplo 83 foi

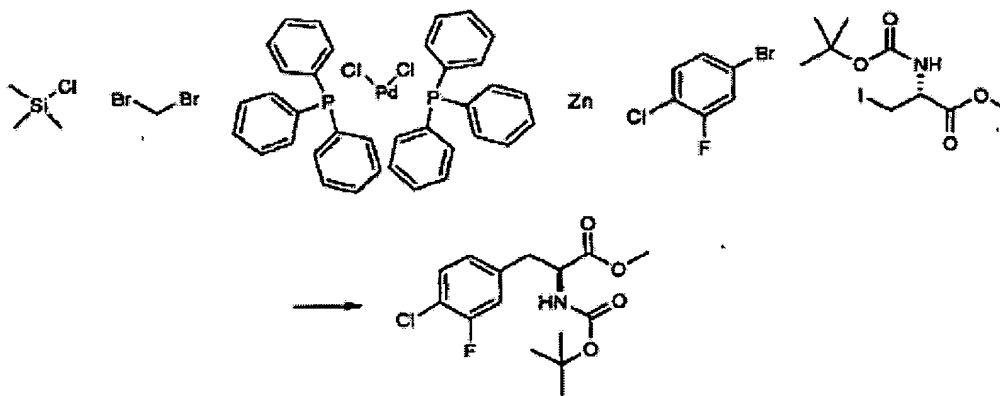
preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82.

MS Teórico ($M-H^+$) 447,12, encontrado 447,1; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,68 - 2,79 (m, 1H) 2,92 - 3,02 (m, 1H) 3,33 - 3,39 (m, 2H) 3,39 - 3,50 (m, 1H) 7,21 - 7,31 (m, 2H) 7,58 - 7,68 (m, 2H) 7,72 - 7,83 (m, 2H) 7,89 (dd, J = 8,61, 1,76 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 8,39 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 9,14 (s, 1H).



Exemplos 84-87: Os Exemplos 84-87 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando o éster de aminoácido 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (S)-metila que foi preparado por intermédio de uma reação de ligação entre 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenzeno e 2-(terc-butoxicarbonil)-3-iodo-propanoato de (R)-metila como mostrado no Esquema 23.

Esquema 23

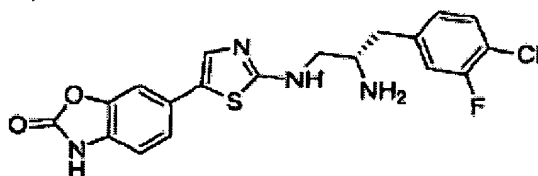


2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (S)-metila:

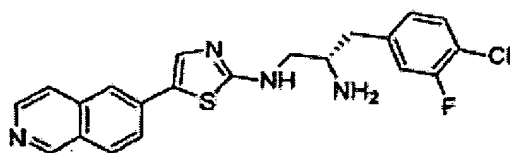
Zinco (23,8 g, 365 mmol) e 100 ml de DMF foram carregados em um frasco de fundo redondo de 500 ml secado em chama. Dibrometo de metileno (3,17 g, 18,2 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C por 30 minutos. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, cloreto de trimetilsilila (0,463 ml, 3,65 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente. Depois de 30 minutos de agitação, o éster metílico de Boc-3-iodo-1-alanina (20,00 g, 60,8 mmol) foi adicionado às porções (5,0 g

de cada vez). Depois da agitação na temperatura ambiente por 4 horas, diclorobis(trifenilfosfino)paládio (ii) (2,35 g, 3,34 mmol) e 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenzeno (19,1 g, 91,1 mmol) em 20 ml de DMF foram adicionados. Depois da agitação na temperatura ambiente por 16 horas, a mistura de reação
 5 foi filtrada através de uma almofada de Celite. O líquido precursor foi evaporado sob alto vácuo. O resíduo foi absorvido em EtOAc e lavado com 200 ml de cloreto de amônio saturado e salmoura e a mistura resultante foi secada em sulfato de sódio. O produto bruto foi depois submetido à cromatografia eluindo com 10% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do
 10 solvente, um óleo incolor foi obtido como o produto desejado (6,5 g, rendimento = 58%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9H) 2,96 - 3,05 (m, 1H) 3,08 - 3,17 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,32 (m, 1H) 6,84 - 6,97 (m, 2H) 7,31 (t, J = 7,91 Hz, 1H). MS Teórico (M + H) 332,1, encontrado 232,1.

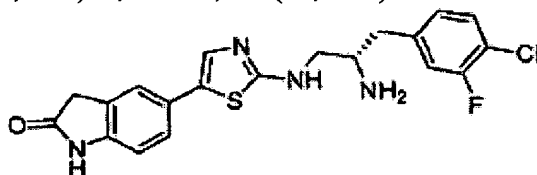
Exemplo 84, 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-cloro-3- fluorofenil) propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: MS Teórico (M + H) 419,07, encontrado 419,1; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,67 (dd, J = 13,60, 7,53 Hz, 1H) 2,89 (dd, J = 13,60, 5,38 Hz, 1H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 3,33 (dd, 2H) 7,02 - 7,12 (m, 2H) 7,15 - 7,23 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,36 - 7,45 (m, 1H).



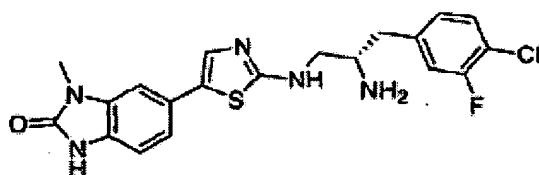
Exemplo 85, N-((5)-2-Amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil) propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: MS Teórico (M + H) 413,09, encontrado 413,1; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,67 (dd, J = 13,60, 7,34 Hz, 1H) 2,85 - 2,93 (m, 1H) 3,34 (d, 2H) 3,43 (t, J = 8,12 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 10,27, 1,66 Hz, 1H) 7,41 (t, J = 7,92 Hz, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,73 - 7,82 (m, 2H) 7,88 (dd, J = 8,61, 1,57 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,61 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 9,13 (s, 1 H).



Exemplo 86, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-cloro-3- fluorofenil) propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: MS Teórico (M + H) 417,09, encontrado 417,1; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,66 (dd, $J = 13,60$, 7,34 Hz, 1 H) 2,89 (dd, $J = 13,69$, 5,48 Hz, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,33 (s, 2H) 3,36 - 3,43 (m, 1H) 3,45 - 3,56 (m, 1H) 6,87 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H) 7,08 (dd, $J = 8,22$, 1,37 Hz, 1H) 7,18 (dd, $J = 10,37$, 1,76 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,28 (dd, $J = 8,02$, 1,56 Hz, 1H) 7,35 - 7,43 (m, 2H).

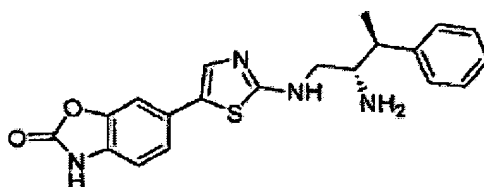


Exemplo 87, 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-cloro-3- fluorofenil) propilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: MS Teórico (M + H) 432,1, encontrado 432,1; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,96 - 3,02 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,53 (dt, $J = 14,77$, 7,29 Hz, 1H) 3,61 - 3,70 (m, 1H) 3,73 - 3,83 (m, 1H) 7,06 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H) 7,17 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,23 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,50 (t, $J = 7,92$ Hz, 1H).

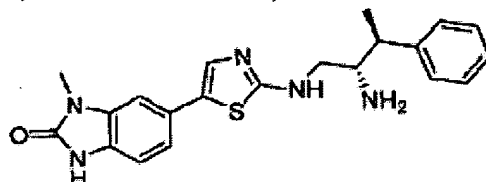


Exemplos 88-91: Exemplos 88-91 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando N-Boc-eritro-1-beta-metilfenilalanina adquirido da Acros como o material de partida.

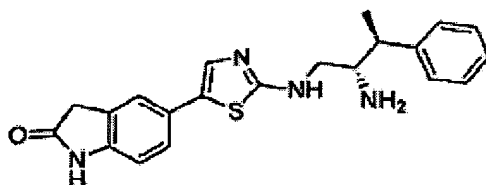
Exemplo 88, 6-(2-((2S, 3S)-2-Amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: MS Teórico (M + H) 381,13, encontrado 381,1.



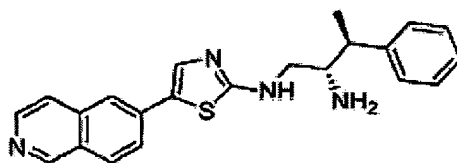
Exemplo 89, 6-(2-((2S, 3S)-2-Amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: MS Teórico (M + H) 394,16, encontrado 394,2.



Exemplo 90, 5-(2-((2S, 3S)-2-Amino-3-fenilbutilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: MS Teórico (M + H) 379,15, encontrado 379,2.

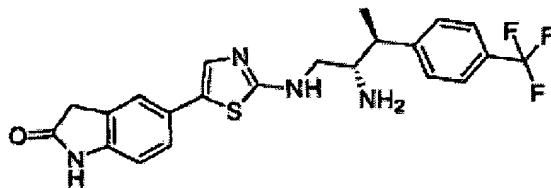


Exemplo 91, N-((2S, 3S)-2-Amino-3-fenilbutil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: MS Teórico (M + H) 375,16, encontrado 375,2.

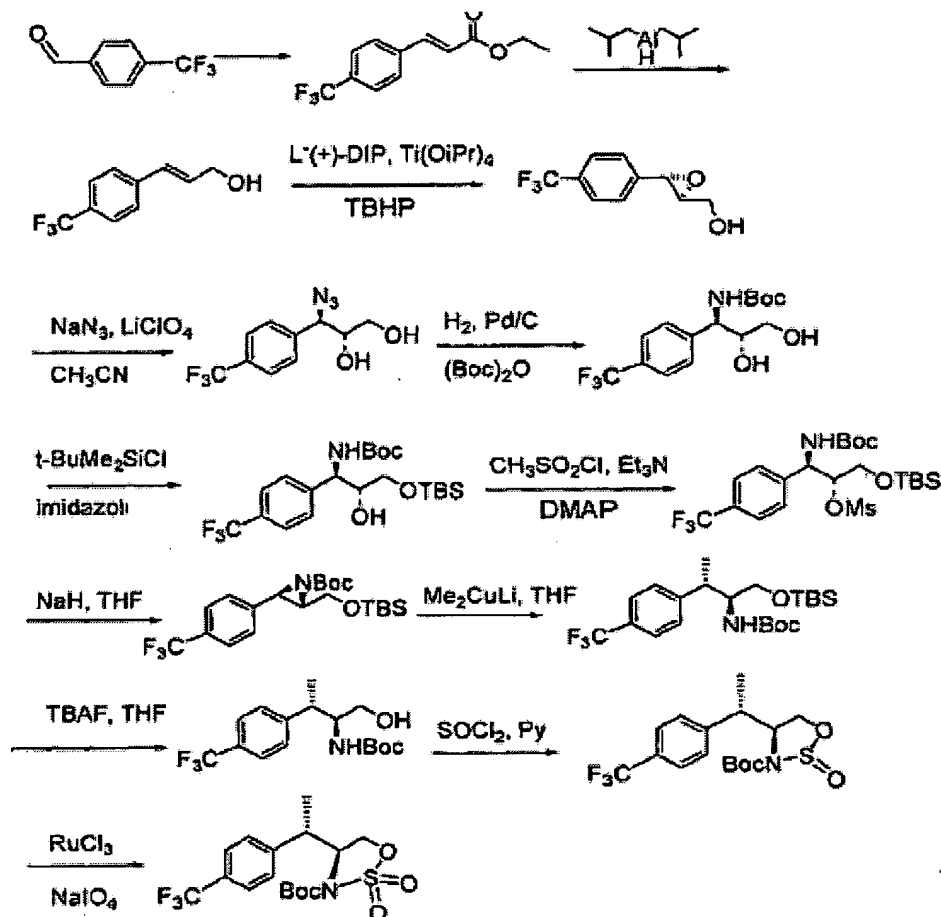


Exemplo 92,; sal do ácido metano sulfônico de 5-(2-((2S, 3S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O Exemplo 92 foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando o sulfamidato cíclico intermediário 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de (S)-terc-butila, 2,2-dióxido que foi sintetizado como mostrado no Esquema 24. HRMS Teórico (M + H) 447,14609, encontrado 447,14627; RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H) 2,72 (s, 3H) 3,21 -3,29 (m, 1H) 3,56 (s, 2H) 3,65 - 3,72 (m, 1H) 3,74 - 3,81 (m, 1H) 3,81 -3,87 (m, 1H) 6,90 (d, J =

8,53 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,58 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 7,74 (d, J = 8,53 Hz, 2H).



Esquema 24



3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etila:

- 5 A uma solução de (carbetoximetileno)trifenilfosforano (55,3 g, 159 mmol) em 150 ml de DCM, alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolualdeído (25,00 g, 144 mmol) em 75 ml de DCM foi adicionado. A reação é exotérmica. A mistura foi aquecida ao refluxo por 90 minutos. Depois da remoção do solvente, hexano foi adicionado ao resíduo resultante. Um precipitado
- 10 apareceu e foi filtrado através de papel de filtro. O sólido coletado foi submetido a uma cromatografia em gel de sílica com 100% de hexano como o eluente para produzir um sólido branco 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de

(E)-etila (25,0 g, rendimento = 71%). LCMS (API-ES) m/z (%): 245,1 (100%, $M^+ + H$); 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,35 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H) 4,28 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H) 6,68 (d, $J = 16,04$ Hz, 1H) 7,70 - 7,77 (m, 3H) 7,80 - 7,84 (m, 2H).

5 *(E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol:*

3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-Etila (25,00 g, 102 mmol) em 100 ml de éter foi esfriado em um banho de água gelada. A esta solução, hidreto de di-iso-butilalumínio (205 ml, 205 mmol) em hexano foi adicionado. Depois da adição, o banho de água gelada foi removido. Depois de 2 horas de agitação na temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 200 ml de éter dietílico, esfriado até 0°C e extinguida com a adição cuidadosa de 200 ml de salmoura e 200 ml de HCl 5,0 M. A solução aquosa foi extraída com éter dietílico duas vezes (200 ml de cada vez). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. O produto foi submetido à cromatografia eluindo com 20% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, um sólido branco foi obtido como o produto desejado (15,3 g, rendimento = 74%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,28 (dd, $J = 5,28, 1,57$ Hz, 2H) 6,55 (dt, $J = 15,94, 5,23$ Hz, 1H) 6,67 - 6,75 (m, 1H) 7,58-7,67 (m, 4H).

20 *((2S,3S)-3-(4-(trifluorometil)fenil)oxiran-2-il)metanol:*

Em um frasco de 2000 ml secado em chama foram introduzidas peneiras moleculares 4 Å em pó seco (9,0 g) e DCM anidro (1000 ml) sob nitrogênio. Depois de esfriar a -20°C, os seguintes reagentes foram introduzidos seqüencialmente por intermédio de cânula sob agitação: (1-tartarato de diisopropila (5 g, 21 mmol), tetraisopropóxido de titânio (4 ml, 14 mmol) e solução 5,5 M de t-butilidroperóxido (101 ml, 554 mmol). A mistura foi agitada 1 hora a -20°C e uma solução de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol (56,0 g, 277 mmol) em 150 ml de DCM foi adicionado em um período de 30 minutos. Depois de 8 horas de agitação

na mesma temperatura, a reação foi extinta pela adição de 24 ml de uma solução aquosa a 10% de NaOH saturado com NaCl (100 ml de uma solução a 10% foram preparados pela adição de 10 g de NaCl a uma solução de 10 g de NaOH em 95 ml de água). 300 ml de éter foram adicionados às gotas enquanto o banho frio foi mantido a -20°C. Depois da adição de éter, o banho frio foi removido e a mistura foi deixada aquecer até 10°C. A agitação foi mantida por um adicional de 15 minutos a 10°C e MgSO₄ anidro (24 g) e Celite (3 g) foram adicionados. Depois de 30 minutos finais de agitação, a mistura foi deixada sedimentar e a porção superior foi filtrada através de uma almofada de Celite. O Celite foi lavado com 20 ml de éter. Os solventes foram evaporados e hidroperóxido de terc-butila foi removido pela evaporação azeotrópica com tolueno (3x 100 ml) sob alto vácuo. O produto bruto foi depois submetido à cromatografia eluindo com 30% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, um óleo incolor foi obtido como o produto desejado (54 g, rendimento = 90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,17 (ddd, J = 4,74, 2,89, 2,55 Hz, 1 H) 3,72 (dd, J = 12,72, 4,70 Hz, 1H) 3,90 (dd, J = 12,72, 2,93 Hz, 1H) 3,96 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,66 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

(2R,3R)-3-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propano-1,2-diol:

A uma mistura de ((2S,3S)-3-(4-(trifluorometil)fenil)oxiran-2-il)metanol (15,00 g, 68,8 mmol) em 400 ml de ACN foi adicionado perclorato de lítio (75,3 ml, 1719 mmol). A mistura de reação foi uma suspensão. Depois de agitar por 15 minutos, azida de sódio (12,1 ml, 344 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 65°C por 24 horas sob nitrogênio. Depois que a mistura de reação foi esfriada, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. 500 ml de água destilada foram adicionados e a mistura resultante foi extraída 3 vezes (3 x 400 ml) com éter dietílico. As camadas de éter combinadas foram diretamente secadas em MgSO₄. Depois da remoção do solvente, um óleo incolor foi obtido como o produto desejado (14,5 g, rendimento = 81%). ¹H

RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,50 - 3,56 (m, 1 H) 3,58 - 3,63 (m, 1 H) 3,84 - 3,90 (m, 1H) 4,78 (d, J = 6,53 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 7,67 - 7,73 (m, 2H).

(1R,2R)-2,3-diidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-carbamato de terc-butila:

Ao (2R,3R)-3-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propano-1,2-diol (14,50 g, 56 mmol) em 120 ml de EtOAc, foi adicionado dicarbonato de di-t-butila (17 g, 78 mmol) e 10% de Pd/C (1,45 g, 14 mmol). A mistura foi hidrogenada na pressão atmosférica até que nenhum material de partida pôde ser observado pela TLC (cerca de 36 horas). A mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado duas vezes com água e duas vezes com solução de salmoura e depois secada em sulfato de sódio. Depois de remover o solvente, 100 ml de hexano foram adicionados ao resíduo e um precipitado apareceu. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com hexano frio. O sólido branco foi secado ao ar e foi obtido como o produto desejado (11,0 g, rendimento = 60%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,42 (s, 9H) 3,43 - 3,52 (m, 2H) 3,84 (q, J = 5,41 Hz, 1H) 4,75 (d, J = 5,67 Hz, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 2H) 7,60 - 7,64 (m, 2H).

(1R,2R)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propilcarbamato de terc-butila:

(1R,2R)-2,3-diidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-carbamato de terc-butila (11 g, 32,8 mol) em 100 ml de DMF foi esfriado em um banho de água gelada. 1H-imidazol (8,2 ml, 72 mol) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada por 10 minutos sob nitrogênio. cloreto de terc-butildimetilsilila (5,43 g, 36,0 mmol) em 20 ml de DMF foi adicionado por intermédio de seringa. A reação foi monitorada pela TLC. Depois de 16 horas, a DMF foi evaporada sob alto vácuo. 150 ml de água destilada foi adicionada e a mistura resultante foi extraída em éter dietílico (2x 200 ml). A camada de éter foi lavada com cloreto de amônia saturado aquoso e secada

em sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, o produto foi obtido como um sólido branco (14,0 g, rendimento = 95%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,08 - 0,12 (m, 6H) 0,97 (s, 9H) 1,43 (s, 9H) 3,50 (s, 1 H) 3,63 (s, 1H) 3,85 (s, 1H) 4,81 (s, 1H) 7,53 - 7,58 (m, 2H) 7,60 - 7,66 (m, 2H).

5 *Metanossulfonato (1R,2H)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ila:*

A uma solução de (1R, 2R)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propilcarbamato de terc-butila (14,50 g, 32,3 mmol) em 50 ml de DCM a -15°C foram adicionados TEA (4,57 g, 45,2 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,197 g, 1,61 mmol) e cloreto de metanossulfonila (3,26 ml, 41,9 mmol). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. 200 ml de água destilada foram adicionados e a fase aquosa foi extraída em DCM (2 x 200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com HCl a 5% frio, bicarbonato de sódio saturado e água. O produto
10 bruto foi depois submetido à cromatografia eluindo com 15% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, o produto foi obtido como um óleo incolor (15 g, rendimento = 88%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,11 (d, J = 3,91 Hz, 6H) 0,93 - 0,98 (m, 9H) 1,44 (s, 9H) 2,84 (s, 3H) 3,80 - 3,87 (m, 2H) 4,84 - 4,86 (m, 1H) 5,13 (d, J = 5,28 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,02 Hz,
15 2H) 7,69 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

20 *2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-aziridina-1-carboxilato de (2R, 3R)-terc-butila:*

A uma suspensão de 4,0 g de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral) em 50 ml de THF a 0°C foi adicionado uma
25 solução de metanossulfonato de (1R,2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ila (13,5 g, 25,6 mmol) em 60 ml de THF. O progresso da reação foi monitorado pela TLC (20% de EtOAc em hexano). Quando mais nenhum material de partida pôde ser detectado, 4 gramas de MeOH foram adicionados à mistura para remover

o excesso de hidreto de sódio. O solvente foi removido na pressão reduzida e 200 ml de água destilada foram adicionados ao resíduo. A fase aquosa foi extraída (3 x 150 ml) com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. O produto bruto foi
 5 depois submetido à cromatografia eluindo com 3% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, o produto foi obtido como um óleo incolor (6,5 g, rendimento = 58%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,14 - 0,18 (m, 6H) 0,95 - 0,98 (m, 9H) 1,46 (s, 9H) 2,78 (q, J = 2,80 Hz, 1H) 3,64 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,11 (ddd, J = 18,19, 11,93, 2,54 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,22 Hz,
 10 2H) 7,66 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

(2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil) butan-2-ilcarbamato de terc-butila:

A uma pasta fluída agitada de iodeto cuproso (7,9 g, 42 mmol) em 150 ml de éter a 0°C foi adicionado metillítio (solução a 1,6 M de éster dietílico (52 ml, 83 mmol)). A mistura foi agitada nesta temperatura por 20
 15 minutos. Uma solução de 2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)aziridina-1-carboxilato de (2R,3R)-terc-butila (6,00 g, 14 mmol) em 150 ml de éter foi adicionado por intermédio de cânula à solução de dimetilcuprato de lítio. A mistura foi agitada a 0°C e monitorada pela TLC.
 20 Quando nenhum material de partida pôde ser detectado (cerca de 7 horas), 250 ml de uma mistura 8:1 de cloreto de amônia saturado aquoso e hidróxido de amônia (28 a 30% em água) foram adicionados à reação. A mistura de reação resultante foi extraída com éter dietílico (2 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com salmoura e secadas em
 25 sulfato de sódio. O produto bruto foi depois submetido à cromatografia eluindo com 3% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, o produto desejado foi obtido como um óleo incolor (2,0 g, rendimento = 32%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,09 (s, 6H) 0,90 - 0,96 (m, 9H) 1,25 - 1,33 (m, 12H) 3,00 - 3,11 (m, 1H) 3,68 - 3,80 (m, 3H) 7,43 (d, J = 8,02 Hz,

2H) 7,56 (d,,J = 8,02 Hz, 2H).

(2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2- ilcarbamato de terc-butila:

Ao (2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (2000 mg, 4,5 mmol) em 25 ml de éter a 0°C foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 M em THF (8,9 ml, 8,9 mmol). Depois da adição, o banho de gelo foi retirado. O progresso da reação foi monitorado pela TLC. Depois de 60 minutos, o solvente foi evaporado e 100 ml de éter dietílico foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com água e solução de salmoura e depois secada em sulfato de sódio. O produto bruto foi depois submetido à cromatografia eluindo com 30% de EtOAc em hexano. Depois da remoção do solvente, o produto desejado foi obtido como um sólido branco (1,25 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,26 - 1,31 (m, 9H) 1,34 (d, J = 7,04 Hz, 3H) 3,02 - 3,13 (m, 1H) 3,61 - 3,67 (m, 2H) 3,75 (dd, J = 8,71, 4,60 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,57 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

Mistura de 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-S-etil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de (R)-terc-butila, 2-óxido e 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-S-etil)-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de (S)-terc-butila, 2-óxido:

A uma solução de cloreto de tionila (0,6 ml, 8 mmol) em 10 ml de MeCN a -60°C foi adicionado (2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2- ilcarbamato de terc-butila (1,1 g, 3 mmol) em 20 ml de MeCN às gotas por intermédio de seringa. Depois de 10 minutos, piridina (1 ml, 16 mmol) foi adicionado às gotas enquanto se mantém a temperatura do banho fria a -60°C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Durante o período de aquecimento, a mistura de reação foi ainda uma suspensão. Depois da agitação durante a noite, a reação tornou-se uma solução marrom clara. O solvente foi depois removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 100 ml de EtOAc. A mistura foi

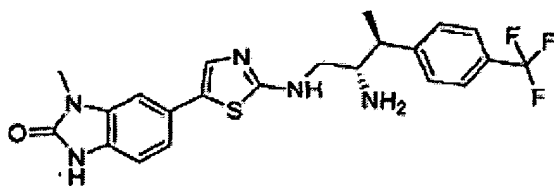
transferida para um funil de separação e lavada duas vezes com 100 ml de água e uma vez com 100 ml de salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguido por cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 10% de EtOAc/hexanos) produziu 1,0 g da mistura de diastereômeros. O produto é um sólido amarelo. 900 mg de produto foram obtidos e o rendimento foi de 70%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 - 1,44 (m, 9H) 1,51 (m, 3H) 3,62 - 3,70 (m, 1H) 4,37 - 4,46 (m, 2H) 4,79 - 4,89 (m, 1H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 7,59 (t, J = 8,90 Hz, 2H).

10 *4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de (S)-terc-butila, 2,2-dióxido:*

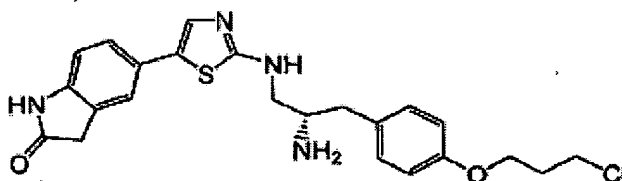
Periodato de sódio (2,30 g, 9,5 mmol), cloreto de rutênio (III) hidratado (2,67 mg, 0,012 mmol) e sulfomidita (900 mg, 2,37 mmol) foram misturados juntos em um frasco redondo de 500 ml. A razão do solvente em volume foi como segue: ACN:água:EtOAc = 30:10:5. 45 ml de ACN foram usados. A mistura foi sonificada por 17 minutos e a mesma virou para uma suspensão satisfatória. A mistura foi filtrada através de papel de filtro e lavada com DCM. O solvente foi evaporado. A mistura resultante foi coletada em DCM e lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio. 840 mg do produto sólido branco foram obtidos e o rendimento foi de 88%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 - 1,49 (m, 12H) 3,51 - 3,59 (m, J = 6,90, 6,90, 6,90, 6,90 Hz, 1H) 4,40 - 4,50 (m, 3H) 7,43 (d, J = 8,22 Hz, 2/1) 7,61 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

25 **Exemplo 93, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil) butilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 92. MS Teórico (M + H) 462,15, encontrado 462,0; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,39 (d, J = 7,34 Hz, 3H) 2,93 - 3,01 (m, 1H) 3,21 - 3,27 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,52 - 3,60 (m, 1H) 7,04 (d, J = 8,22 Hz,

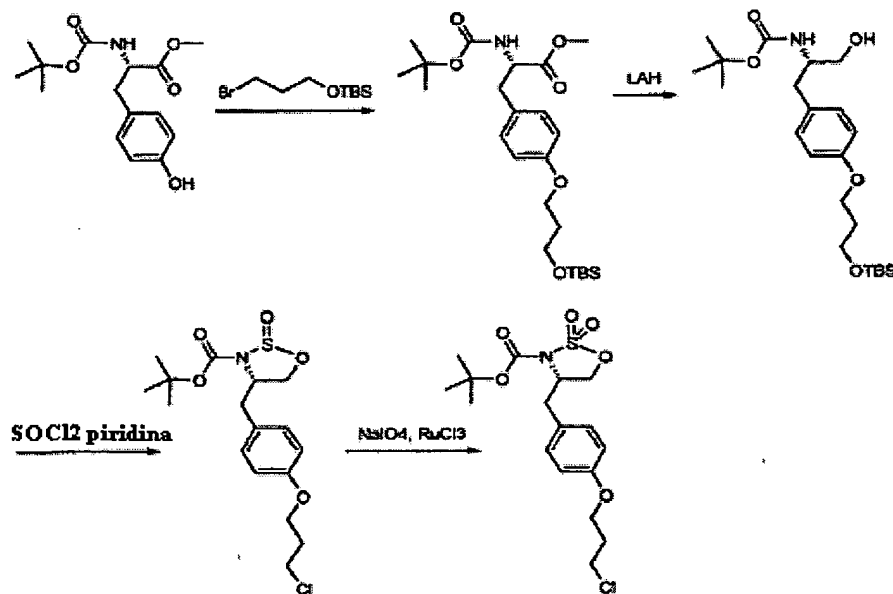
1H) 7,15 (dd, J = 8,12, 1,66 Hz, 1H) 7,21 (d, J = 1,56 Hz, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,65 (d, J = 8,02 Hz, 2H).



Exemplo 94, 5-(2((S)-2-Amino-3-(4-(3- cloropropóxi)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 36 usando o sulfamidato de 3-(4-(3-cloro-propóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila cíclico preparado de acordo com o Esquema 25. HRMS calculado para $C_{23}H_{25}ClN_4O_2S$ 456,13867, encontrado 457,14595 ; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,16 - 2,23 (m, J = 6,16 Hz, 2H), 2,89 - 2,99 (m, 2H), 3,47 - 3,56 (m, 3H), 3,60 - 3,76 (m, 4H), 4,11 (t, 3 = 5,87 Hz, 2H), 6,87 - 6,97 (m, 3H), 7,21 - 7,39 (m, 5H).



Esquema 25



2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)-fenil)propanoato de (S)-metila:

(3-Bomopropóxi)-terc-butildimetilsilano (17,7 ml 76,2 mmol), K_2CO_3 (14,0 g, 102 mmol) e éster metílico de n-(terc-butoxicarbonil)-1-tirosina (15,0 g, 50,8 mmol) foram combinados em DMF (63 ml e agitados na temperatura ambiente por 12 horas e a 80°C por 7 horas. A mistura foi diluída com éter (250 ml) e salmoura (100 ml) foi adicionada. A mistura foi passada através de um funil de vidro fritado grosso. O filtrado foi lavado com salmoura (3 x 100 ml) e a camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada a um óleo amarelo. O óleo foi solúvel em hexano e foi carregado em uma coluna de gel de sílica e purificado pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (330 g), eluindo com um gradiente de 0% até 50% de EtOAc em hexano, para fornecer 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi) fenil)propanoato de (S)-metila (23,6 g, 100% de rendimento) como um óleo amarelo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,0 (s, 6H), 0,85 (s, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,89 - 1,96 (m, 2H) 2,97 (s, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,75 (t, J = 5,97 Hz, 2H) 3,99 (t, J = 6,26 Hz, 2H) 4,49 (m, 1H) 4,90 (m, 1H) 6,78 (d, J = 8,61 Hz, 3H) 6,97 (d, J = 8,41 Hz, 2H).

3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)fenil)-1-hidróxi-propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

A 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)fenil)propanoato de (S)-metila (10,23 g, 21,9 mmol) em THF (200 ml) a 0°C foi adicionado LAH, solução 1,0 M em THF (21,9 ml, 21,9 mmol) às gotas em 10 minutos. Salmoura (200 ml) e éter (250 ml) foram adicionados e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi lavada com éter (2 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas em sulfato de sódio e evaporadas para fornecer 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (8,78 g, 91,3% de rendimento) como um sólido branco cristalino: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,04 (s, 6H) 0,87 (m, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,81

(s, 1H) 1,89 - 1,96 (m, 2H) 2,73 (d, J = 7,04 Hz, 2H) 3,52 (s, 1H) 3,61 (s, 1H) 3,70 (s, 1H) 3,75 (t, J = 5,97 Hz, 3H) 4,00 (t, J = 6,26 Hz, 2H) 6,80 (d, J = 8,41 Hz, 2H) 7,06 (d, J = 8,41 Hz, 2H).

Sulfamidita cíclica de 3-(4-(3-cloropropóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

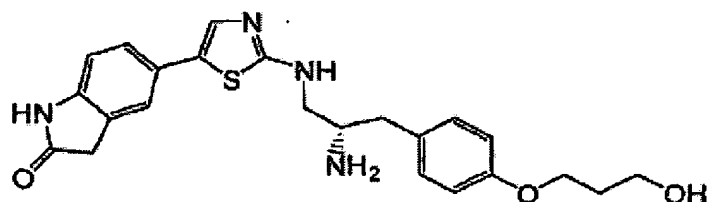
3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)fenil)-1-hidróxi-propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (8,78 g, 20 mmol) foi adicionado em ACN (130 ml) ao cloreto de tionila (3,6 ml, 50 mmol) a -60°C em 35 minutos. O funil de gotejamento foi enxaguado com 10 ml de ACN. A
 10 mistura foi agitada um adicional de 30 minutos a -60°C e piridina (8,1 ml, 100 mmol) foi adicionada e a agitação foi continuada na temperatura ambiente. Depois de 23 horas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em salmoura:EtOAc 1:1 (500 ml). A camada aquosa foi lavada com éter (3x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
 15 salmoura (100 ml), secadas em sulfato de sódio, absorvidas em um tampão de gel de sílica e purificadas pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (330 g), eluindo com um gradiente de 0% até 60% de EtOAc em hexano para fornecer a sulfamidita cíclica de 3-(4-(3-cloropropóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (2,64 g,
 20 34% de rendimento) como uma mistura de diastereômeros: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, J = 7,14 Hz, 1H) 1,54, 1,56 (2s, 9H) 2,20 - 2,27 (m, J = 6,06 Hz, 2H) 3,75 (t, J = 6,26 Hz, 2H) 4,10 (td, J = 5,77, 2,15 Hz, 2H) 4,13 (s, 1 H) 4,43 (d, J = 9,39 Hz, 1H) 4,81 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 6,83 - 6,89 (m, 2H) 7,07 - 7,16 (m, 2H). Ressonâncias de diastereômeros menores foram
 25 observadas a 2,57, 2,78, 3,11 e 3,54 ppm.

Sulfamidato cíclico de 3-(4-(3-cloropropóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

A uma solução de sulfamidita cíclica do 3-(4-(3-cloropropóxi)fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (2,64 g, 6,77 mmol)

em ACN (36 ml) e EtOAc (6 ml) a 0°C foi adicionado periodato de sódio (1,28 g, 5,98 mmol) em 20 ml de água e cloreto de rutênio(III) (0,0113 g, 0,0544 mmol). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 6 horas, ACN foi removido pela evaporação rotativa. A mistura aquosa e o precipitado foi dissolvido em EtOAc (200 ml) e lavado com salmoura (2 x 100 ml), a salmoura foi extraída com EtOAc (50 ml), os orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio e evaporados fornecendo o sulfamidato cíclico do 3-(4-(3-cloropropóxi)fenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (2,61 g, 95% de rendimento) como um sólido branco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 - 1,45 (m, 9H) 2,05 - 2,12 (m, 2H) 2,72 (dd, J = 13,50, 10,37 Hz, 1H) 3,15 (dd, J = 13,60, 4,21 Hz, 1H) 3,59 (t, J = 6,26 Hz, 2H) 3,95 (t, J = 5,77 Hz, 2H) 4,16 (d, J = 9,19 Hz, 1H) 4,24 (s, 1H) 4,31 (d, J = 3,33 Hz, 1H) 6,73 (d, J = 8,41 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 8,41 Hz, 2H).

Exemplo 95, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(3-hidroxi-propóxi)fenil) propilamino)-tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 36 usando o sulfamidato cíclico do 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)-propóxi)fenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila. O sulfamidato cíclico do 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)fenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila foi preparado de acordo com o Esquema 25, mas o seguinte procedimento foi usado para a reação com cloreto de tionila. ¹H RMS calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃S 438,17256, encontrado 439,18018; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,92 - 2,00 (m, J = 6,75, 6,50, 6,38, 6,38 Hz, 3H), 2,94 (d, J = 7,24 Hz, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 2H), 3,61 - 3,74 (m, 4H), 4,07 (q, J = 6,06 Hz, 2H), 6,88 - 6,96 (m, 3H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,22, 1,37 Hz, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 2H).

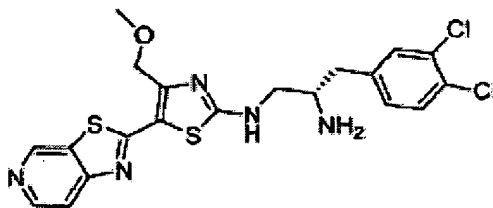


Sulfamidita cíclica do 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi) propóxi)fenil)-1-hidróxi-propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

Uma mistura de 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)-fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,11 g, 2,5 mmol) em
 5 ACN (12 ml) foi adicionado ao cloreto de tionila (0,46 ml, 6,3 mmol) e piridina (2,1 ml, 25 mmol) em ACN (4 ml) a -60°C. A mistura foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente em 3 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo coletado em EtOAc, dividido entre salmoura (100 ml) e éter (100 ml) e lavado com salmoura (2 x 50 ml). O éter foi secado em sulfato
 10 de sódio, absorvido em um tampão de gel de sílica e purificado pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (120 g), eluindo com um gradiente de 0% a 100% de EtOAc em hexano, para fornecer a sulfamidita cíclica do 3-(4-(3-(terc-butildimetilsililóxi)propóxi)-fenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila
 15 (0,55 g, 45% de rendimento) como um óleo incolor: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,00 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,50, 1,51 (2 s, 9H) 1,89 - 1,97 (m, 2H) 2,47 - 2,57 (m, 0,5H) 2,67 - 2,79 (m, 0,5H) 2,99 - 3,13 (m, 0,5H) 3,46 - 3,57 (m, 0,5H) 3,75 (t, J = 5,97 Hz, 2H) 3,93 - 4,04 (m, 2H) 4,10 - 4,31 (m, 1H) 4,39 (d, J = 9,39 Hz, 0,5H) 4,40 - 4,50 (m, 0,5H) 4,42 4,85 (m, 1H)
 20 6,81 (dd, J = 8,22, 5,48 Hz, 2H) 7,01 - 7,10 (m, 2H).

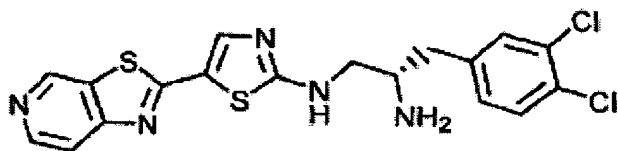
Exemplo 96, N-((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 17. LCMS (M + H) 480 calculado para C₂₀H₂₀C₁₂N₅O₅S₂ 480,05. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,11 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 5,48 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 5,67 Hz,
 25 1H) 7,39 (dd, J = 9,88, 8,31 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 9,19 Hz, 1H) 7,06 (dd, J =

18,58, 8,02 Hz, 1H) 6,30 (s, 1H) 6,14 (s, 1H) 4,74 (d, J = 6,46 Hz, 3H) 3,75 (bs, 1H) 3,28 - 3,37 (m, 1H) 3,20 (m, 1H) 2,94 - 3,02 (m, 2H) 2,83 (dd, J = 13,40, 5,18 Hz, 1H) 2,57 (dd, J = 13,60, 8,51 Hz, 1H).

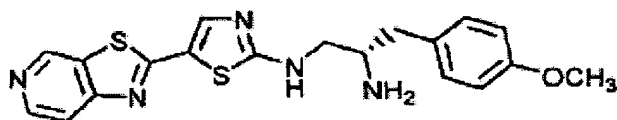


Exemplos 97-99: Os Exemplos 97-99 foram sintetizados de maneira similar àquela descrita para o exemplo 31.

Exemplo 97, N-((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_5S_2$ 436,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,13 (s, 1H) 8,55 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 8,02 (s, 1H) 7,85 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 7,55 - 7,58 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,29 (dd, J = 8,31, 2,05 Hz, 1H) 3,73 - 3,85 (m, 1H) 3,61 (dd, 1H) 3,01 (dd, J = 9,78, 7,24 Hz, 1H) 2 prótons obscurecido sob o pico do solvente a 3,32.

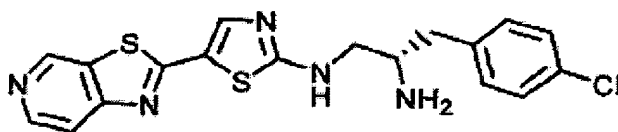


Exemplo 98, N-((S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{19}H_{20}N_5OS_2$ 398,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,38 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,15 (d, J = 6,26 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 8,61 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 8,61 Hz, 2H) 3,81 (s, 3H) 3,79 (m, 2H) 3,71 - 3,77 (m, 1H) 3,60 - 3,69 (m, 1H) 2,97 (d, J = 6,85 Hz, 1H).



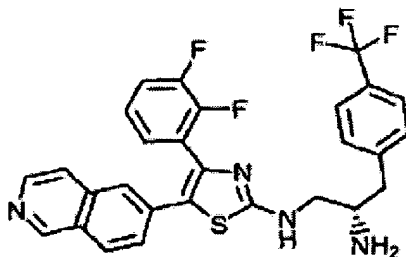
Exemplo 99, N-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{18}H_{17}ClN_5S_2$ 402,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,43 (s, 1H) 8,69

(d, $J = 6,46$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,22 (d, $J = 6,46$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2H) 7,22 - 7,29 (m, 2H) 3,81 (d, $J = 11,54$ Hz, 2H) 3,61 - 3,71 (m, 1H) 3,02 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H).

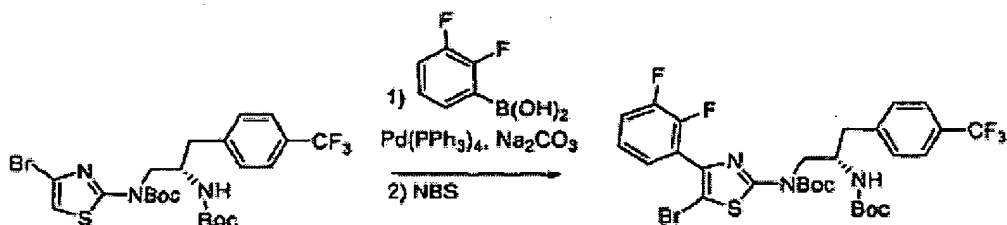


Exemplo 100, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)

propil)-4-(2,3-difluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O Exemplo 100 foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 pela ligação do intermediário de 5-bromotiazol mostrado no Esquema 26 com ácido isoquinolin-6-ilborônico. LCMS ($M + H$) calculado para $C_{28}H_{22}F_5N_4S$ 541,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,15 (s, 1H) 8,48 (d, $J = 5,67$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H) 7,57 - 7,64 (m, 3H) 7,49 (d, $J = 5,67$ Hz, 1H) 7,31 - 7,37 (m, 3H) 7,19 - 7,25 (m, 1H) 7,12 - 7,18 (m, 1H) 7,04 - 7,11 (m, 1H) 3,45 - 3,53 (m, 1H) 3,35 - 3,42 (m, 1H) 3,17 - 3,27 (m, 1H) 2,96 (dd, $J = 13,40, 5,18$ Hz, 1H) 2,68 (dd, $J = 13,50, 8,61$ Hz, 1 H).



Esquema 26



(S)-1-(5-bromo-4-(2,3-difluorofenil)tiazol-2-il)-(t-butoxil-carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila:

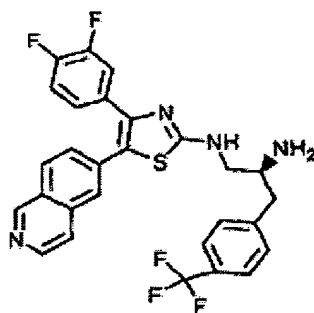
Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com Bis-Boc-diamino-4-bromotiazol (0,500 g, 0,86 mmol), ácido 2,3-difluorofenilborônico (0,20 g, 1,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,100 g,

0,086 mmol), carbonato de sódio (0,27 g, 2,6 mmol) e 1,4-dioxano (4,00 ml, 47 mmol) e água (0,400 ml, 22 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida em um reator de microonda Smith Synthesizer[®] (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suécia) a 125°C por 25 minutos. A mistura de reação bruta foi absorvida em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (40 g), eluindo com um gradiente de 5% a 40% de EtOAc em hexano, para fornecer o produto bruto (0,87 g).

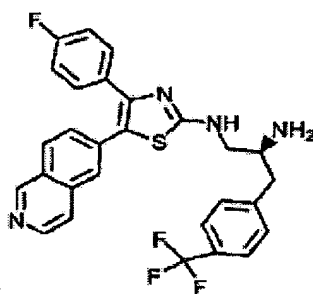
O material da reação acima (0,530 g, 0,864 mmol) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 100 ml e CCl₄ (0,0833 ml, 0,864 mmol) foi adicionado. NBS (0,307 g, 1,73 mmol) foi adicionado à suspensão resultante e a mistura resultante foi agitada. A reação foi extinta pela adição de água e DCM. A porção aquosa foi extraída com DCM e secada em sulfato de sódio, filtrada e absorvida em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente de 5% a 40% de EtOAc em hexano para fornecer o produto (0,567 g, 94,8%).

Exemplos 101-107: Estes compostos foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 100.

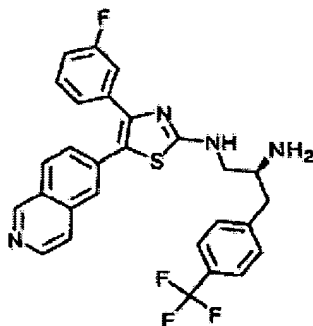
Exemplo 101, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) Calc. para C₂₈H₂₂F₅N₄S 541,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 5,67 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,02 Hz, 3H) 7,55 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 7,38 - 7,43 (m, 1H) 7,35 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 7,13 - 7,19 (m, 1H) 6,98 - 7,06 (m, 1H) 5,80 (br. s., 1H) 3,47 - 3,55 (m, 1H) 3,35 - 3,43 (m, 1H) 3,19 - 3,26 (m, 1H) 2,97 (dd, J = 13,60, 5,18 Hz, 1H) 2,70 (dd, J = 13,40, 8,51 Hz, 1H).



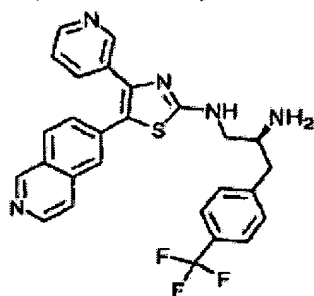
Exemplo 102, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(4-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calc. para $C_{25}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,54 (s, 1H) 8,46 (d, J = 6,65 Hz, 1H) 8,20 - 8,26 (m, 2H) 8,05 (s, 1H) 7,65 - 7,71 (m, 3H) 7,54 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,48 (dd, J = 8,51, 5,38 Hz, 2H) 7,10 (dd, J = 8,71 Hz, 2H) 3,89 - 3,96 (m, 1H) 3,72 - 3,79 (m, 1H) 3,56 - 3,63 (m, 1H) 3,11 (d, J = 7,40 Hz, 2H).



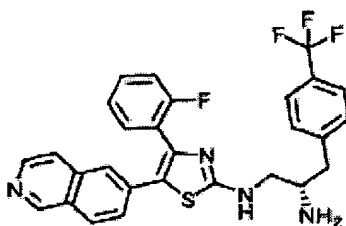
Exemplo 103, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(3-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{25}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,57 (s, 1H) 8,48 (d, J = 6,46 Hz, 1H) 8,20 - 8,30 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 7,72 (dd, J = 8,80, 1,56 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,55 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,30 - 7,38 (m, 1H) 7,19 - 7,28 (m, 2H) 7,14 (dd, J = 8,51 Hz, 1H) 3,91 - 4,00 (m, 1H) 3,76 (dd, 1H) 3,60 (dd, 1H) 3,12 (d, J = 7,24 Hz, 2H).



Exemplo 104, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(piridin-3-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{27}H_{23}F_3N_5S$ 506,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,60 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) 8,58 - 8,65 (m, 1H) 8,51 (d, J = 6,46 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 8,61 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 6,46 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,59 - 7,79 (m, 5H) 7,55 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 3,92 - 3,98 (m, 1H) 3,75 - 3,82 (m, 1H) 3,59 - 3,67 (m, 1H) 3,47 (s, 1 H) 3,13 (d, J = 7,04 Hz, 2H).

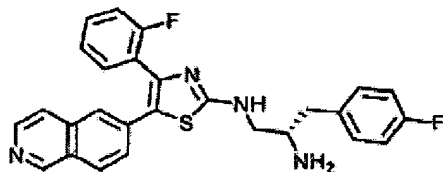


Exemplo 105, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)- 4-(2-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{28}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,11 (s, 1H) 8,37 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,60 - 7,64 (m, 3H) 7,41 - 7,51 (m, 4H) 7,38 (dd, J = 8,61, 1,56 Hz, 1H) 7,22 - 7,26 (m, 1H) 7,08 - 7,15 (m, 1H) 3,48 (dd, 1H) 3,39 - 3,45 (m, 1H) 2,99 (dd, J = 13,50, 5,67 Hz, 1H) 2,78 (dd, J = 13,50, 7,24 Hz, 1H) 1H obscurecido pelo solvente a 3,30 ppm.



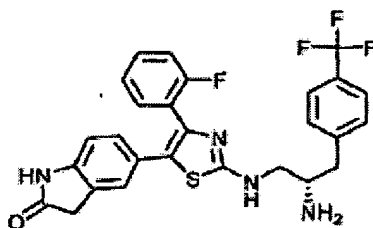
Exemplo 106, N-((S)-2-Amino-3-(4-fluorofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (M + H) calculado para $C_{27}H_{23}F_2N_4S$ 473,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,11 (s, 1H) 8,36 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 7,89 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,63 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 7,40 - 7,51 (m, 2H) 7,38 (dd, J = 8,61, 1,57 Hz, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 2H) 7,24 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 9,10 Hz, 1H) 7,01 - 7,07 (m,

2H) 3,40 - 3,51 (m, 1H) 2,84 - 2,93 (m, 1H) 2,67 (dd, $J = 13,60, 6,94$ Hz, 1H)
2H obscurecido pelo solvente a 3,31.



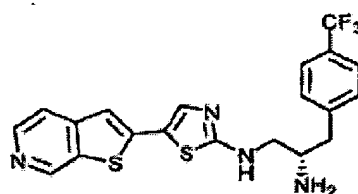
Exemplo 107, 5-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(2-fluorofenil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: LCMS (M + H)

5 calculado para $C_{27}H_{23}F_4N_4OS$ 527,1. RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,84 (s, 1H) 7,60 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,46 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,32 - 7,40 (m, 2H) 7,15 (td, $J = 7,53, 0,98$ Hz, 1H) 7,04 - 7,10 (m, 1H) 7,02 (d, $J = 1,37$ Hz, 1H) 6,98 (dd, $J = 8,12, 1,86$ Hz, 1H) 6,73 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H) 3,35 - 3,46 (m, 3H) 3,29 (d, $J = 6,26$ Hz, 1H) 2,98 (dd, $J = 13,60, 5,58$ Hz, 1H) 2,76 (dd, $J =$
10 13,60, 7,53 Hz, 1H) 1H obscurecido pelo solvente a 3,35.

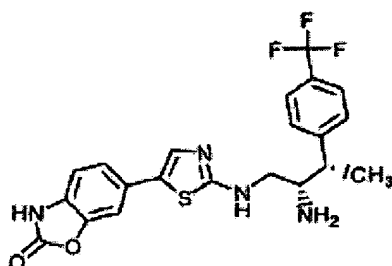


Exemplo 108, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil) -5-(tienopiridin-2-il)tiazol-2-amina: o Exemplo 108 foi sintetizado

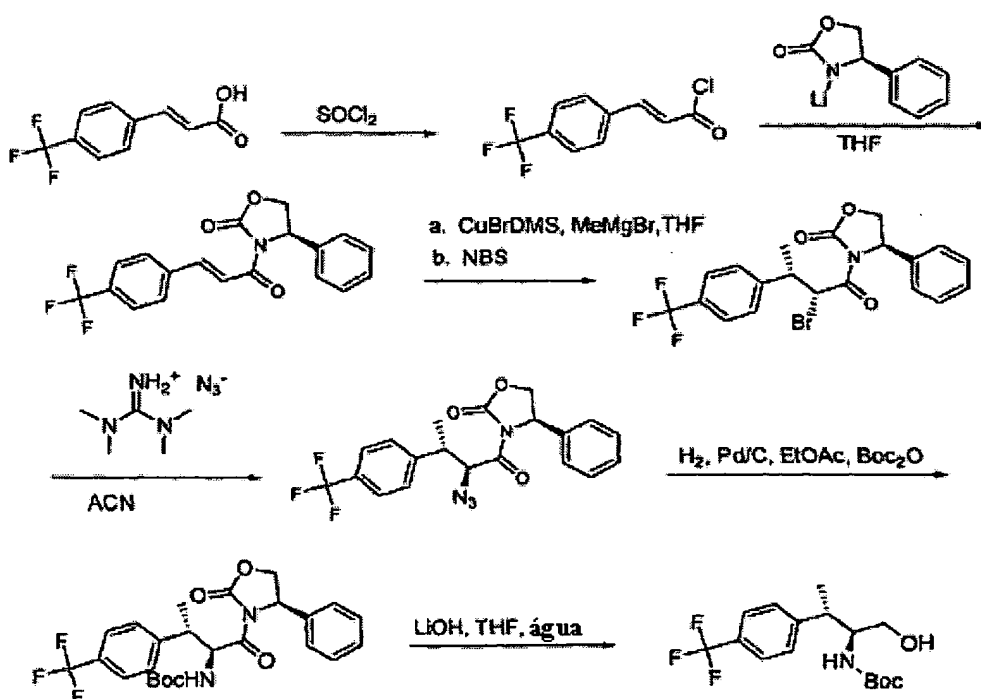
de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 82 usando o ácido tienopiridin-2-ilborônico como um dos materiais de partida. O ácido tienopiridin-2-ilborônico foi preparado tratando-se a tienopiridina comercialmente disponível com butil lítio na presença de diisopropilamina e borato de triisopropila em THF a $-70^\circ C$. LCMS (M + H) 435,1 para $C_{20}H_{17}F_3N_4S_2$, 434,5; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,71 - 2,79 (m, 6H) 2,93 - 3,01 (m, 7H) 3,35 (d, $J = 3,33$ Hz, 11H) 3,41 - 3,48 (m, 8H) 7,29 (s, 7H) 7,47 (d, $J = 8,02$ Hz, 17H) 7,51 (s, 6H) 7,58 - 7,65 (m, 16H) 7,70 (d, $J = 5,67$ Hz, 7H) 8,35 (d, $J = 5,67$ Hz, 7H) 8,97 (s, 7H).



Exemplo 109, 6-(2-((2S, 3S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)-thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 92 exceto que o (2S, 3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2- ilcarbamato de terc-butila intermediário foi preparado em uma maneira diferente como mostrado no Esquema 27. LCMS (M + H) calculado para $C_{21}H_{20}F_3N_4O_2S$ 449:1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,24 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 3,54 - 3,62 (m, 1H) 3,24 - 3,29 (m, 2H) 2,95 - 3,03 (m, 1H) 1,41 (d, J = 7,03 Hz, 3H).



Esquema 27



Cloreto de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilóila:

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado ácido 4-(trifluorometil)-cinâmico (231 ml, 116 mmol), DCM (7,44 ml, 116 mmol), cloreto de tionila (17,7 ml, 243 mmol) e umas poucas gotas de DMF. A mistura resultante
 5 foi agitada ao refluxo por cerca de 1,5 hora e seguido pela LCMS (extinção com MeOH). Uma vez que nenhum material de partida foi presente, os solventes foram reduzidos e o óleo foi usado imediatamente na etapa seguinte.

(R,E)-4-fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilóil)oxazolidin-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (19 g, 116,00 mmol) e THF (464 ml, 116 mmol). A
 10 solução foi esfriada a -78°C. N-butil lítio (46 ml, 116 mmol) foi depois adicionado lentamente e a reação foi agitada por cerca de 15 minutos antes da adição de uma solução em THF de cloreto de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilóila (27 g, 116 mmol). O banho frio foi removido, a reação foi
 15 deixada aquecer até a temperatura ambiente e o progresso da reação foi checado pela LCMS. Depois que a LCMS indicou que a reação foi completa, a reação foi extinta com água e os orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e reduzidos para dar um sólido laranja, (R,E)-4-fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilóil)oxazolidin-2-ona (42 g, 100% de rendimento).
 20

(R)-3-(2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado complexo de brometo de cobre (1)-sulfito de dimetila (4,63 g, 22,5 mmol),
 25 DMS (27,1 ml, 369 mmol) e THF (100 ml). A reação foi depois esfriada a -78°C. Brometo de metilmagnésio, 3,16 M em éter (9,53 ml, 30,1 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada por cerca de 10 minutos e depois a 0°C por 10 minutos. A reação foi depois esfriada a -78°C antes de ser transferida por intermédio de uma cânula a uma pasta fluida pré esfriada (-78°C) de (R,E)-4-

fenil-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil) acrilol)oxazolidin-2-ona (7,40 g, 20,5 mmol) em THF (300 ml) e DCM (100 ml). A mistura resultante foi agitada a -78°C por cerca de 30 minutos e foi depois aquecida até -10°C por cerca de 1 hora. A solução foi re-esfriada a -78°C e foi adicionada por intermédio de 5 cânula a uma solução pré-esfriada (-78°C) de N-bromossuccinamida (65 mmol) em THF (750 ml). A mistura resultante foi agitada por cerca de 90 minutos e a mesma foi depois extinguida com sulfito de sódio, lavada com água e salmoura, secada em acetato de magnésio e reduzida em volume. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à 10 cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (120 g), eluindo com um gradiente de 20% a 60% de EtOAc em hexano, para fornecer (R)-3-((2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil) fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (5,76 g, 61,6% de rendimento).

(R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado (R)-3-((2R,3S)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-fenil-oxazolidin-2-ona (5,46 g, 12 mmol), ACN (50,00 ml, 957 mmol) e a reação é esfriada em um banho de gelo. Depois o reagente 2 (2,8 g, 18 mmol) é adicionado e a 20 mistura de reação é agitada sob aquecimento até a temperatura ambiente durante a noite. A reação é seguida pela LCMS e uma vez completa, extinguida pela adição de Bicarbonato de Sódio saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM (x3) e os orgânicos combinados foram lavados com água, HCl 1 N, água, Bicarbonato de Sódio e salmoura e depois secada em 25 sulfato de sódio, filtrada e reduzida a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (40 g), eluindo com um gradiente de 5% a 55% de EtOAc em hexano, para fornecer (R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (4,74 g,

95% de rendimento). (2S,3S)-1-oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-Butila:

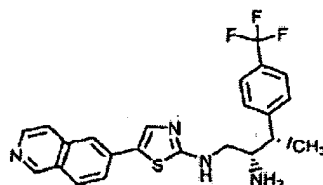
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado (R)-3-((2S,3S)-2-azido-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona
 5 (4,08 g, 9,75 mmol), Boc₂O (19 g, 14,6 mmol) e EtOAc (60,00 ml, 9,75 mmol). A solução foi degaseificada pela evacuação e re-enchimento com nitrogênio três vezes. Paládio em carbono (0,104 g, 0,975 mmol) foi adicionado e um balão de H₂ foi adicionado à reação. A solução foi saturada com hidrogênio pela evacuação e retro-enchimento com hidrogênio quatro vezes. A reação foi
 10 depois deixada agitar por 12 horas. A reação foi filtrada através de Celite e reduzida a um óleo que foi usado imediatamente na etapa seguinte.

(2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-Butila:

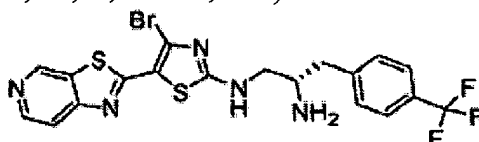
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado
 15 (2S,3S)-1-oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato (4,80 g, 9,7 mmol), éter dietílico (50,00 ml, 481 mmol) e água (0,19 ml, 11 mmol). A solução resultante foi esfriada em um banho de gelo. Boroidreto de lítio (0,23 g, 11 mmol) foi adicionado em uma porção e a evolução gasosa foi observada. O banho de
 20 gelo foi removido e a solução foi agitada por cerca de 12 horas. A reação foi seguida pela LCMS e uma vez completada, foi extinguida pela adição de salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (x3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em acetato de magnésio, filtradas e absorvidas em um tampão de gel de sílica e submetidas à
 25 cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (120 g), eluindo com um gradiente de 20% até 60% de EtOAc em hexano, para fornecer (2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (2,15 g, 66% de rendimento).

Exemplo 110, N-((2S,3S)-2-Amino-3-(4-

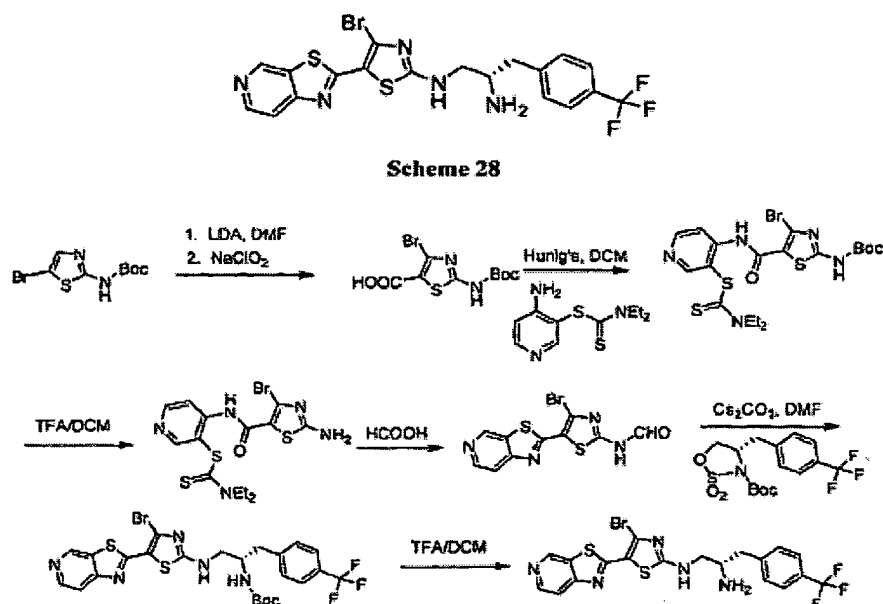
(trifluorometil)fenil)-butil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 109. LCMS (M + H) calculado para $C_{23}H_{22}F_3N_4S$ 443,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,14 (s, 1H) 8,40 (d, J = 6,02 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 9,04 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,78 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,66 (dd, 2H) 7,52 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 3,58 - 3,66 (m, 1H) 3,29 (d, J = 4,02 Hz, 2H) 2,93 - 3,04 (m, 1H) 1,42 (d, J = 7,03 Hz, 3H).



Exemplo 111, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina: Este composto foi sintetizado como mostrado no Esquema 28. LCMS (M + H) calculado para $C_{19}H_{16}BrF_3N_5S_2$ 513,99. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,17 (s, 1H) 8,53 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 3,44 - 3,52 (m, 1H) 3,35 - 3,40 (m, 2H) 2,91 - 3,02 (m, 1H) 2,76 (dd, J = 13,40, 7,53 Hz, 1H).



Esquema 28



4-bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado diisopropilamina (8,28 ml, 59,1 mmol) em 100 ml de THF (1,29 g, 17,9 mmol). A solução resultante foi esfriada até 0°C e butil lítio (solução a 2,5 M em hexanos, 23,6 ml, 59,1 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada por cerca de 20 minutos e depois uma solução de 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (5,00 g, 17,9 mmol) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada por cerca de 30 minutos e depois foi extinguida pela adição de DMF (4,58 ml, 59,1 mmol). A mistura resultante foi agitada por cerca de 12 horas. A reação foi dividida entre água e EtOAc e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x 100 ml) As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas em acetato de magnésio e filtradas e o produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (330 g), eluindo com um gradiente de 5% até 25% de EtOAc em hexano fornecendo 4-bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (3,31 g, 60,2% de rendimento).

Ácido 4-Bromo-2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado clorito de sódio (3,68 g, 40,7 mmol), 4-bromo-5-formiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,18 g, 3,84 mmol), isobutanol (76,8 ml, 3,84 mmol) e uma solução aquosa (30,00 ml, 3,84 mmol) de diidrogeno fosfato de sódio (3,60 g, 30,0 mmol) seguido por 2-metil-2-butenol (4,47 ml, 42,3 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente por cerca de 3 horas. A LCMS indicou a conversão completa ao produto de modo que a mistura foi diluída com água (60 ml) e 120 ml de EtOAc/hexanos 1:1. A camada aquosa foi extraída com EtOAc/hexanos 1:1 e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi reduzido fornecendo o semi-produto bruto ácido 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-

5-carboxílico (1,35 g, 109% de rendimento). O produto bruto foi usado imediatamente sem outra purificação.

4-bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil) tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

- 5 A um frasco de fundo redondo de 150 ml foi adicionado o ácido 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico bruto (1,35 g, 4,2 mmol), dietilcarbamoilato de 4-aminopiridin-3-ila (1,0 g, 4,2 mmol), hexafluorofosfato de bis(tetrametileno)cloroformioamidínio (1,54 g) e DCM (0,27 ml, 4,2 mmol). A mistura resultante foi agitada por cerca de 5 minutos.
- 10 Base de Hunig (1,6 ml, 9,2 mmol) foi depois adicionada e a mistura foi agitada e seguida pela LCMS. Depois de cerca de 30 minutos, mais nenhum material de partida foi detectado de modo que a mistura foi absorvida em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep* (40 g), eluindo com um gradiente de
- 15 1% até 10% de MeOH em DCM, para fornecer o 4-bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (3,126 g) como o produto bruto.

N-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)formamida:

- 20 A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 4-bromo-5-((3-(dietilcarbamoil)piridin-4-il)carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,0 g, 1,8 mmol) e uma mistura 1:1 de TFA (0,14 ml, 1,8 mmol) e DCM (0,12 ml, 1,8 mmol) com umas poucas gotas de trietilsilano. A solução foi depois agitada na temperatura ambiente. A LCMS indicou que a reação foi completa depois de cerca de 1 hora. Os solventes foram removidos
- 25 e o óleo resultante foi usado sem outra manipulação. A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado dietilcarbamoilato de 4-(2-amino-4-bromotiazol-5-carboxamido)-piridin-3-ila (0,82 g, 1,8 mmol) e ácido fórmico (0,070 ml, 1,8 mmol) e a mistura foi aquecida a 100°C por cerca de 2 horas. A LCMS não indicou nenhum material de partida remanescente, de modo que

o solvente foi removido e amônia 2 N em MeOH foi adicionada. Um precipitado laranja formou-se que foi filtrado e determinado ser o produto N-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il) formamida.

(S)-1-(N-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)formamido)-3-(4-

5 *(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila:*

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado N-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)formamida (0,325 g, 0,953 mmol), Cs₂CO₃ (0,621 g, 1,91 mmol) e DMF (0,0696 g, 0,953 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C. À solução resultante foi adicionada uma solução
10 em DMF de 4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de terc-butila, 2,2-dióxido (0,727 g, 1,91 mmol) e a reação foi agitada por cerca de 2 horas. A LCMS mostrou o produto desejado e nenhum material de partida remanescente de modo que o solvente foi removido e o óleo resultante foi dividido entre EtOAc e 25 ml de HCl 1 N e agitado
15 vigorosamente por cerca de 30 minutos. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e carregadas em um tampão de gel de sílica e submetida à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente de 1% até 10% de MeOH em DCM,
20 fornecendo (S)-1-(N-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)formamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila (0,330 g, 53,9% de rendimento).

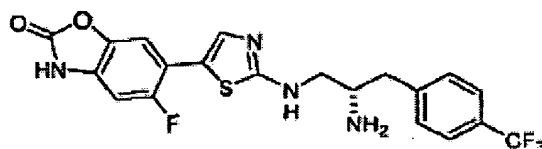
Exemplo 111, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina:

25 A um frasco de fundo redondo de 150 ml foi adicionado (S)-1-(4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila (0,157 g, 0,26 mmol), DCM (25,00 ml, 389 mmol) e TFA (5,00 ml, 65 mmol) com umas poucas gotas de trietilsilano e a solução resultante foi agitada por cerca de 15 minutos e

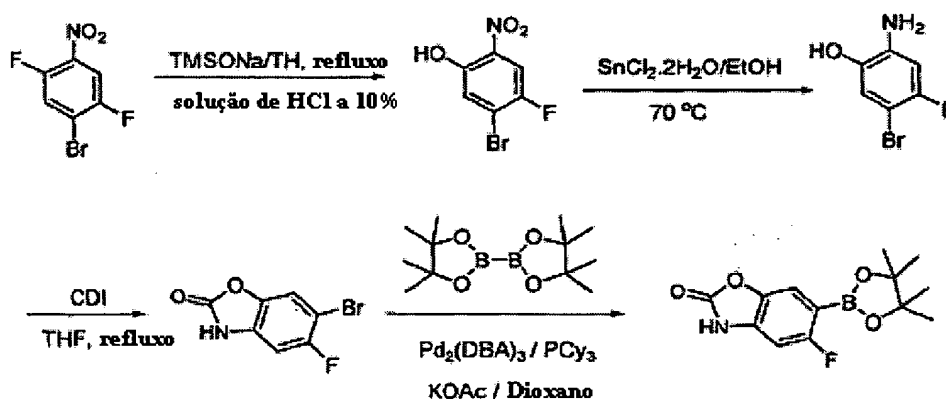
seguido pela LCMS. A LCMS mostrou a conversão para o produto de modo que o solvente foi removido e o óleo foi dissolvido em amônia 2 N em MeOH e absorvida em um tampão de gel de sílica. A cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente de 1% a 10% de amônia 2 M-MeOH em DCM, forneceu N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-bromo-5-(tiazolopiridin-2-il)-tiazol-2-amina (0,086 g, 65% de rendimento).

Exemplo 112, 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil amino)tiazol-5-il)-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

o Exemplo 112 foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 40. O intermediário de éster borônico foi sintetizado partindo com 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzeno comercialmente disponível como mostrado no Esquema 29. MS m/z: 453 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,81 (qd, J = 7,11, 3,91 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,37 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,02 Hz, 2H).



Esquema 29



5-Bromo-4-fluoro-2-nitrofenol:

Uma solução de trimetilsilanolato de sódio a 2 M (15,6, 31,1 mmol) em THF foi adicionado às gotas a 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzeno

(2,47 g, 10,4 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma suspensão vermelha brilhante foi formada e a mistura foi refluxada por 27 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. Água (6 ml) foi adicionada e a solução foi acidificada com uma solução de HCl a 10%,
 5 extraída com DCM (70 ml x 2). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para dar 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (5,05 g, 2,06%). MS m/z: 236 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,48 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,41 Hz, 1H).

6-Bromo-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

10 A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (0,98 g, 4,15 mmol), cloreto de estanho(II) diidratado (4,73 g, 20,76 mmol) e 5 ml de EtOH. A mistura de reação foi aquecida até 70°C por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e lavada com solução de NaHCO₃ saturada e extraída com DCM (100 ml x3) e
 15 concentrada fornecendo o produto bruto. 1,1'-Carbonildiimidazol (808 mg, 4983 μmol) foi adicionado ao produto bruto em 20 ml de THF. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 30% de EtOAc/hexano para dar 6-bromo-5-
 20 fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (690 mg, 71,6% de rendimento). MS m/z: 232 (M + 1).

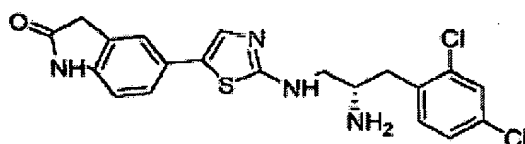
5-Fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

25 Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com bis(pinacolato)diboro (867 mg, 3414 μmol), acetato de potássio (267 μl, 4267 μmol), triciclo-hexilfosfina (115 mg, 410 μmol), 6-bromo-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (660 mg, 2845 μmol), Pd₂(dba)₃ (156 mg, 171 μmol) e 5 ml de dioxano. A mistura de reação foi agitada e aquecida em um reator de microonda Smith Synthesizer[®] (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suécia)

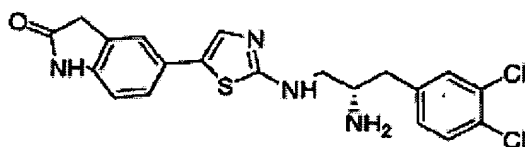
até 150°C por 40 minutos. A mistura de reação foi concentrada e empacotada seca, depois purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 40% de EtOAc/hexano fornecendo 5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (680 mg, 85,7% de rendimento) como sólido amarelo claro. MS m/z: 280 (M + 1).

Exemplos 113-116: Os Exemplos 113-116 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82.

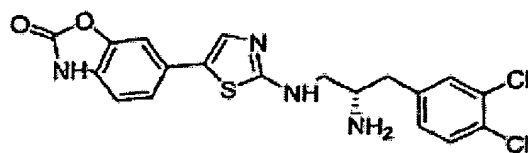
Exemplo 113, 5-(2((S)-2-Amino-3-(2,4-diclorofenil)propilamino) tiazol-5-il)indolin-2-ona: MS m/z: 433 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,80 (dd, J = 13,79, 7,53 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 13,60, 5,97 Hz, 1H), 3,33 - 3,53 (m, 5H), 6,85 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 5H), 7,46 (d, J = 1,96 Hz, 1H).



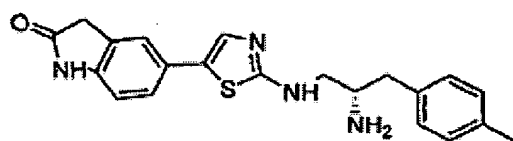
Exemplo 114, 5-(2((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propilamino) tiazol-5-il)indolin-2-ona: MS m/z: 433 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 13,60, 5,38 Hz, 1H), 3,55 - 3,25 (m, 5H, sobreposição com solvente), 6,85 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H).



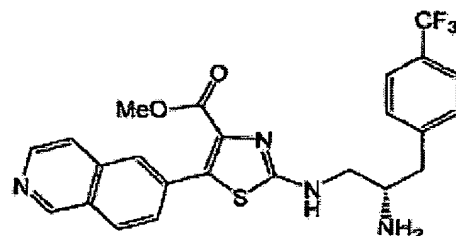
Exemplo 115, 6-(2((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propilamino) tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: MS m/z: 435 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,92 - 2,96 (m, 1H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 8,22, 1,76 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H).



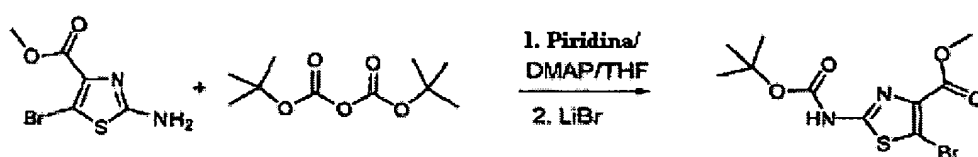
Exemplo 116, 5-(2((S)-2-Amino-3-p-tolilpropilamino)thiazol-5-il) indolin-2-ona: MS m/z: 379 (M + 1), ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,98 (d, J = 7,24 Hz, 2H), 3,51 - 3,68 (m, 4H), 3,74 (dt, J = 7,24, 3,62 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,30 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H).



Exemplo 117, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-4-carboxilato de metila: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando 5-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)thiazol-4-carboxilato de metila como o material de partida ao invés do 5-bromo-4-((dimetilamino)metil) thiazol. O 5-Bromo-2-(terc-butoxicarbonil)thiazol-4-carboxilato foi preparado como mostrado no Esquema 30. MS m/z: 487 (M + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,06 - 3,14 (m, 2H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,70 - 3,75 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 8,51, 1,47 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H).



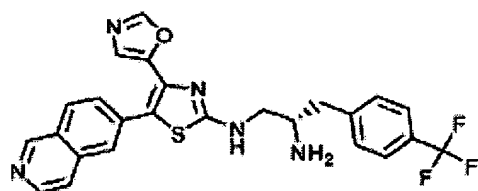
Esquema 30



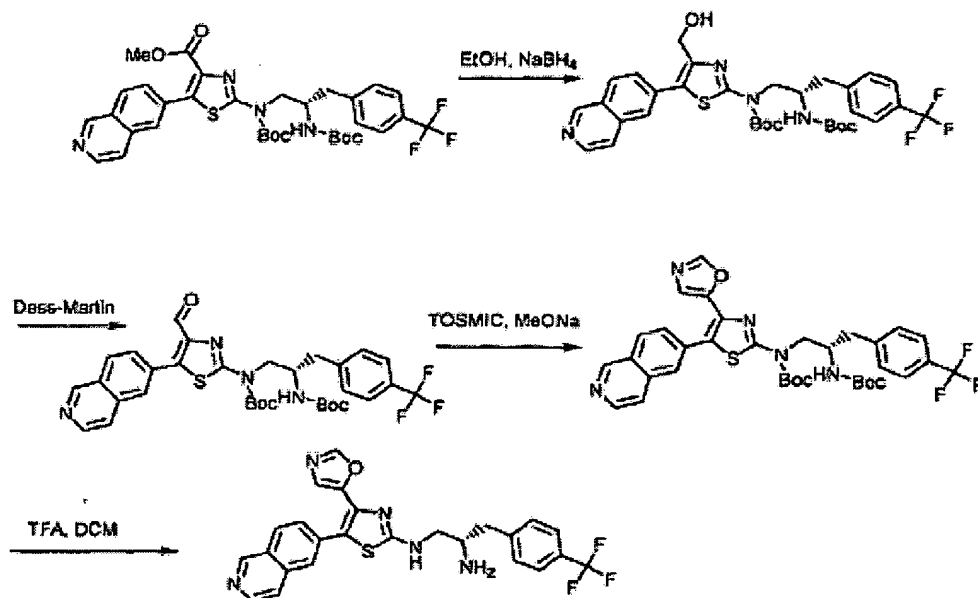
5-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)thiazol-4-carboxilato de metila:

Uma suspensão de 2-amino-5-bromotiazol-4-carboxilato de metila (2,62 g, 11,1 mmol) em 40 ml de THF foi agitada na temperatura ambiente e tratada com piridina (8,94 ml, 111 mmol) e depois com bicarbonato de di-terc-butila (3,62 g, 16,6 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora. A LC-MS mostrou que produtos mono-Boc e di-Boc foram formados. A mistura foi dividida entre EtOAc (100 ml) e HCl 1 N (50 ml). A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EtOAc (50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas para dar o produto bruto. Brometo de lítio (0,831 ml, 33,2 mmol) e 20 ml de MeCN foram adicionados ao produto bruto. A mistura de reação foi aquecida até 65°C por 1 hora e a LC-MS mostrou que o produto di-Boc foi convertido ao produto mono-Boc. A mistura de reação foi concentrada, 50 ml de solução de NaHCO₃ saturada foram adicionados e a mistura resultante foi extraída duas vezes com 70 ml de EtOAc. Todas as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas e purificadas com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 30% de EtOAc/hexano para dar 5-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-4-carboxilato de metila (1,59 g, 42,7% de rendimento). MS m/z: 337 (M + 1), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,56 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 7,99 (br s, 1H).

Exemplo 118, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(oxazol-5-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado usando o precursor do Exemplo 117, 2-(((S)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil) propil) (terc-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metila, como o material de partida como mostrado no Esquema 31. LCMS (M + H) calculado para C₂₅H₂₁ F₃N₅OS 496,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,24 (s, 1H) 8,46 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 8,11 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,82 (d, J = 6,06 Hz, 1H) 7,63 - 7,70 (m, 4H) 7,51 (d, J = 7,82 Hz, 2H) 7,25 (s, 1H) 3,51 - 3,61 (m, 2H) 3,40 - 3,47 (m, 1H) 3,03 (dd, J = 13,69, 6,06 Hz, 1H) 2,88 (dd, 1H).



Esquema 31



Álcool 2-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil) fenil)propil) (terc-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-metílico:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 2-
 5 (((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(terc-
 butoxi-carbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metila
 (0,350 g, 0,51 mmol), EtOH (20,00 ml) e boroidreto de sódio (0,19 g, 5,1
 mmol). A mistura resultante foi agitada cerca de 48 horas. A LCMS indicou
 cerca de 50% de conversão do material de partida ao produto. A reação foi
 10 dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio saturado e a camada aquosa foi
 extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em
 sulfato de sódio e filtradas. O produto bruto foi absorvido em um tampão de
 gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de
 sílica pré empacotada Redi-Sep® (12 g), eluindo com um gradiente de 10%
 15 até 50% de EtOAc em hexano para fornecer o álcool 2-(((S)-2-(terc-
 butoxycarbonil-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(terc-butóxi-

carbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il) tiazol-4-metílico (0,098 g, 29% de rendimento).

2-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)- propil)(terc-butoxicarbonil)amino-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-formaldeído:

5 A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado o álcool 2-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil) propil) (terc-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-metílico (0,098 g, 0,15 mmol), DCM (0,0096 ml, 0,15 mmol) e Periodinano de Dess-Martin (0,076 g, 0,18 mmol). A reação foi agitada aberta para a atmosfera e seguida
10 pela LCMS. A LCMS mostrou conversão completa para o produto de modo que a reação foi extinta com tioacetato de sódio e bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio, filtradas e reduzidas para dar o produto bruto (0,098 g, 100% de rendimento) que foi usado imediatamente na
15 etapa seguinte.

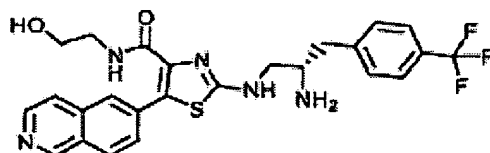
N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(oxazol-5-il)tiazol-2-amina:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado tiazol 4-carboxaldeído (S)-1-(4-formil-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il-(Boc)amino)-
20 3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila (0,098 g, 0,15 mmol), MeOH (0,0060 ml, 0,15 mmol), metóxido de sódio (0,027 g, 0,51 mmol) e p-toluenossulfonilmetilisonitrila (0,035 g, 0,18 mmol). A solução resultante foi agitada ao refluxo por cerca de 1 hora até que a LCMS indicou que a reação foi completa. A LCMS indicou a conversão completa com a
25 remoção de um dos grupos Boc. A reação bruta foi extinta com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi removido. O produto bruto foi usado imediatamente na etapa seguinte. A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado o material bruto da etapa anterior (0,100 g,

0,14 mmol), DCM (0,0092 ml, 0,14 mmol), TFA (0,011 ml, 0,14 mmol) e umas poucas gotas de trietilsilano. A reação foi agitada na temperatura ambiente e seguida pela LCMS. Tolueno foi adicionado e o solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em amônia 2 N em MeOH e o produto
 5 bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (12 g), eluindo com um gradiente de 1% até 10% de MeOH em DCM, para fornecer N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(oxazol-5-il)tiazol-2-amina (0,072 g, 101% de
 10 rendimento).

Exemplo 119, 2-4(S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil-amino)-N-(2-hidroxietil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxamida:

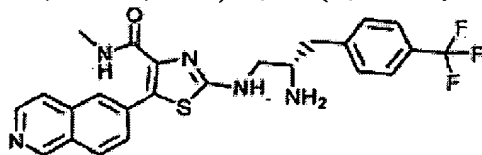
O composto do título foi sintetizado tratando-se o intermediário 2-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)(terc-butoxi-
 15 carbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metila com 2-aminoetanol seguido com um tratamento com TFA para remover os grupos de proteção de terc-butoxicarbonila. LCMS (M + H) calculado para C₂₅H₂₅F₃N₅O₂S 516,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,70 (s, 1H) 8,53 - 8,60 (m, 1H) 8,38 - 8,46 (m, 2H) 8,36 (s, 1H) 8,10 - 8,19 (m, 1H) 7,73 (d, J =
 20 6,85 Hz, 2H) 7,58 (d, J = 6,85 Hz, 2H) 4,52 - 4,61 (m, 1H) 3,93 (s, 1H) 3,78 - 3,87 (m, 1H) 3,71 (t, J = 5,48 Hz, 2H) 3,63 (dd, J = 14,67, 6,46 Hz, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 2H) 3,06 - 3,23 (m, 2H).



Exemplo 120, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida:

O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 119. LCMS m/z: 486 (M + 1), ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,77 (dd, J = 13,50, 7,43 Hz, 1H) 2,85 (s, 3H) 2,98 (dd, J = 13,50, 5,67

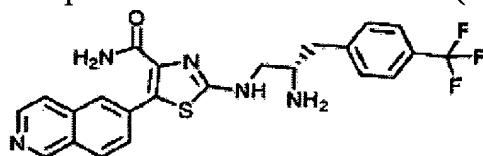
Hz, 1H) 3,37 - 3,40 (m, 1H) 3,45 (dd, $J = 11,44, 5,77$ Hz, 1H) 3,47 - 3,52 (m, 1H) 7,49 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,64 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,79 - 7,84 (m, 2H) 8,02 (s, 1H) 8,06 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H).



Exemplo 121, 2-((S)-2-amino-3-(4-

5 (trifluorometil)fenil)propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-

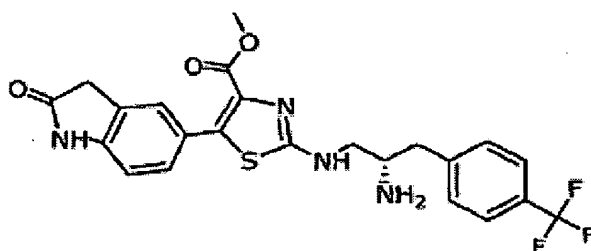
carboxamida: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 119. LCMS m/z : 472 ($M + 1$).



Exemplo 122, 2-((S)-2-amino-3-(4-

(trifluorometil)fenil)propil-amina)-5(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-

10 carboxilato de metila: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 117. MS m/z : 491 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,03 - 3,14 (m, 2H), 3,47 - 3,57 (m, 3H), 3,63 - 3,68 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (br s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).

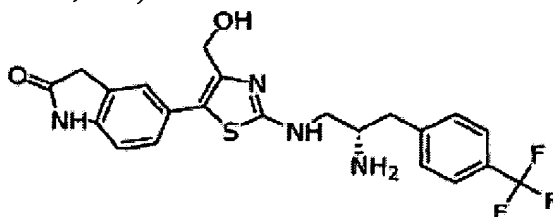


Exemplo 123, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-

propilamino)-4-(hidroximetil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: A um frasco de fundo redondo de 25 ml foi adicionado 2-(terc-butoxicarbonil)-5-(2-oxoindolin-5-il)-tiazol-4-carboxilato de metila (140 mg, 203 μmol), NaBH_4 (77 mg, 2027 μmol) e 2 ml de MeOH. A mistura de reação foi agitada por 5 horas. 10 ml de água foram depois adicionados à mistura de reação e a

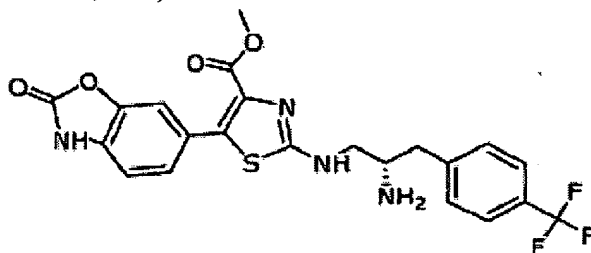
20

mistura foi depois extraída duas vezes com 20 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas e purificadas pela LC preparativa para dar o intermediário protegido por Boc como um sólido branco amarelado. MS m/z: 663 (M + 1). 5 ml de TFA 70%/DCM foi adicionado ao intermediário protegido por Boc. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada e purificada pela LC preparativa para dar 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)propilamino)-4-(hidroximetil)-tiazol-5-il)indolin-2-ona (82 mg, 87% de rendimento) como um sólido branco. MS m/z: 463 (M + 1). RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,05 - 3,16 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,83 (qd, J = 7,08, 3,62 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,22 Hz, 2H).



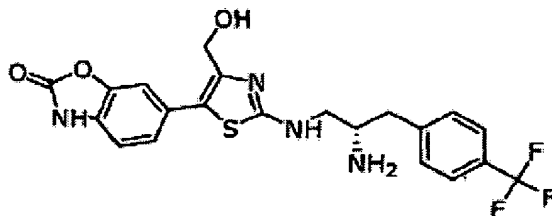
Exemplo 124, 2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)-5-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-

carboxilato de metila: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 117. MS m/z: 493 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,05 - 3,14 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,51 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3), 7,10 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,02, 1,56 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,82 Hz, 2H).

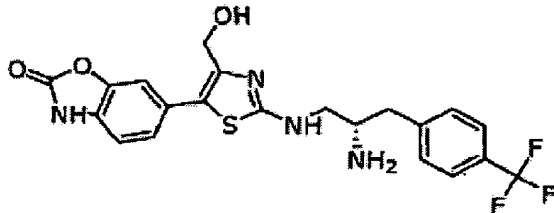


Exemplo 125, 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(hidroximetil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: O

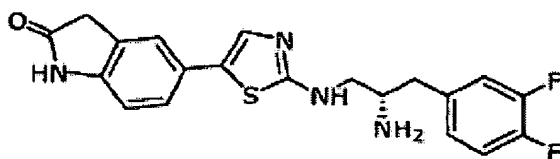
composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 123. MS m/z: 463 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,64 - 3,68 (m, 1H) 3,80 (br s, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,02, 1,57 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,82 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,02 Hz, 2H).



Exemplo 126, 5-(2((S)-2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)propil-amino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 113. MS m/z: 401 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,43 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 3,8 - 4,0 (m, 3H), 4,29 (br s, 2H), 7,58 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 4H), 8,55 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

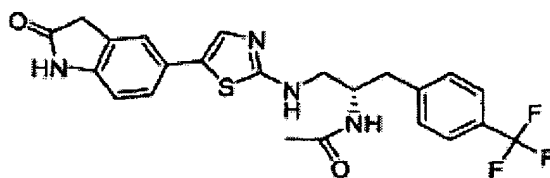


Exemplo 127, 6-(2-((S)-2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)propil-amino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 113. MS m/z 403 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃OD) δ ppm 2,90 - 3,06 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,35 - 7,38 (m, 2H).



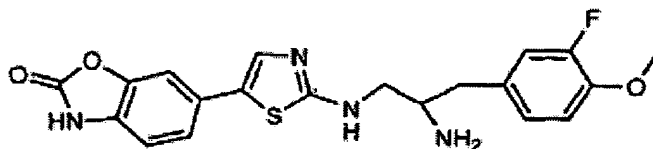
Exemplo 128, N-((S)-1-(5-(2-oxoindolin-5-il)thiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)propan-2-il)acetamida: A um frasco de

fundo redondo de 25 ml foi adicionado o Exemplo 42 (30 mg, 69 μ mol), piridina (27 mg, 347 μ mol), anidrido acético (14 mg, 139 μ mol) e 2 ml de DCM. Depois de 30 minutos, a LC-MS mostrou que a reação foi completa. A mistura de reação foi concentrada e dissolvida em 2 ml de MeOH, depois purificada pela LC preparativa para dar a N-((S)-1-(5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-2-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propan-2-il)acetamida (26 mg, 79% de rendimento). MS m/z: 475 (M + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,89 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 13,99, 9,29 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 13,99, 5,18 Hz, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,12, 1,86 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,02 Hz, 3H).

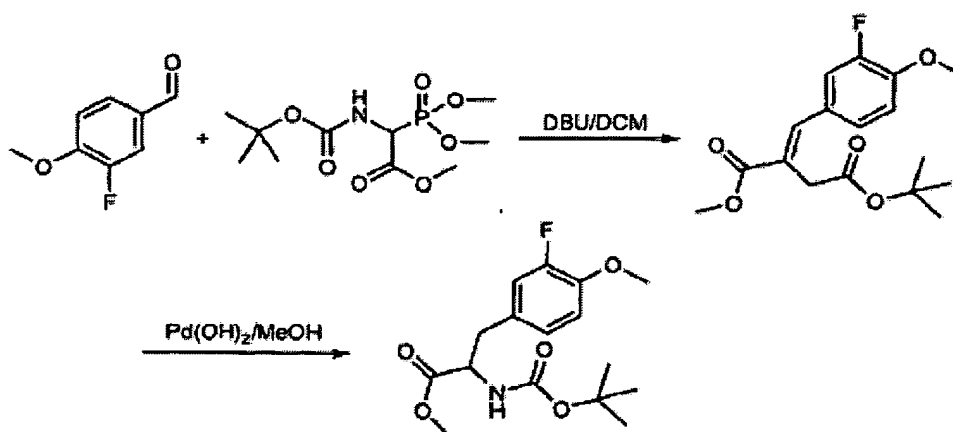


Exemplo 129, 6-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propil-amino)-tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando o éster de aminoácido correspondente que foi preparado como mostrado no Esquema 32 partindo com 3-fluoro-4-metoxibenzaldeído comercialmente disponível. MS m/z: 415 (M + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,88 - 3,02 (m, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,06 - 7,14 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 8,12, 1,66 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H).



Esquema 32



1-Metil 2-(3-fluoro-4-metoxibenzilideno)succinato de (E)-4-terc-butila:

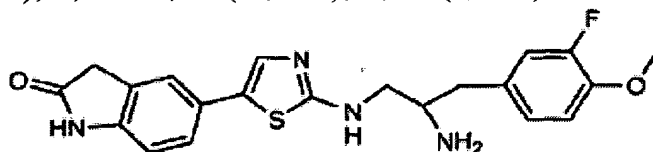
Em um frasco de fundo redondo de 1000 ml, éster (+/-)-Boc-
 alfa-fosfonoglicina trimetílico (29 g, 97 mmol) foi dissolvido em DCM (500
 ml) e agitado em um banho de gelo a 0°C. DBU (15 ml, 97 mmol) foi
 5 adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos, depois 3-fluoro-4-
 metoxibenzaldeído (10 g, 65 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura
 de reação foi agitada por mais 5 horas na temperatura ambiente. A mistura de
 reação foi lavada com 150 ml de solução 1 N de HCl aq. e 100 ml de
 salmoura. A camada orgânica foi concentrada e purificada com cromatografia
 10 de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 25%, EtOAc/hexano para dar 1-
 metil 2-(3-fluoro-4-metoxibenzilideno)succinato de (E)-4-terc-butila (17 g,
 81% de rendimento). MS m/z: 324 (M - 1).

2-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de metila:

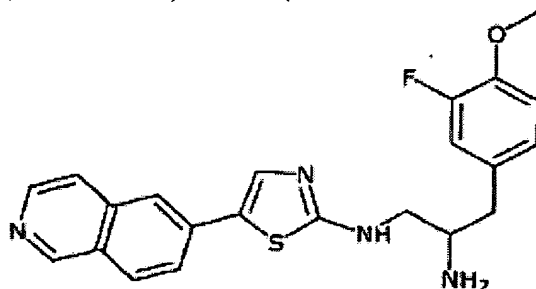
Em um frasco redondo de 500 ml, 2-(terc-butoxicarbonil)-3-
 15 (3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (Z)-metila (16 g, 49 mmol) foi dissolvido
 em MeOH (500 ml) e hidróxido de paládio em carbono (0,069 g, 0,49 mmol)
 foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 dias sob um balão de
 hidrogênio e depois filtrada através de Celite e concentrada a vácuo para dar o
 composto do título como produto bruto. MS m/z: 326 (M - 1).

20 **Exemplo 130, 5-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)
 propil amino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** O composto do título foi preparado
 de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 129. MS m/z: 413 (M
 + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,89 - 3,02 (m, 2H), 3,47 - 3,54 (m,

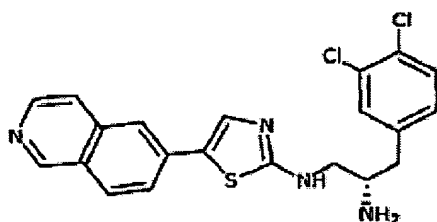
1H), 3,57 (s, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,91 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 3H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).



Exemplo 131, N-(2-Amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 129. MS m/z: 409 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,92 - 3,03 (m, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,80, 1,57 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

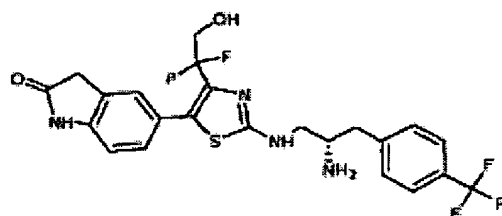


Exemplo 132, N-((S)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81. MS m/z: 429 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,22, 1,96 Hz, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,80, 1,57 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H).

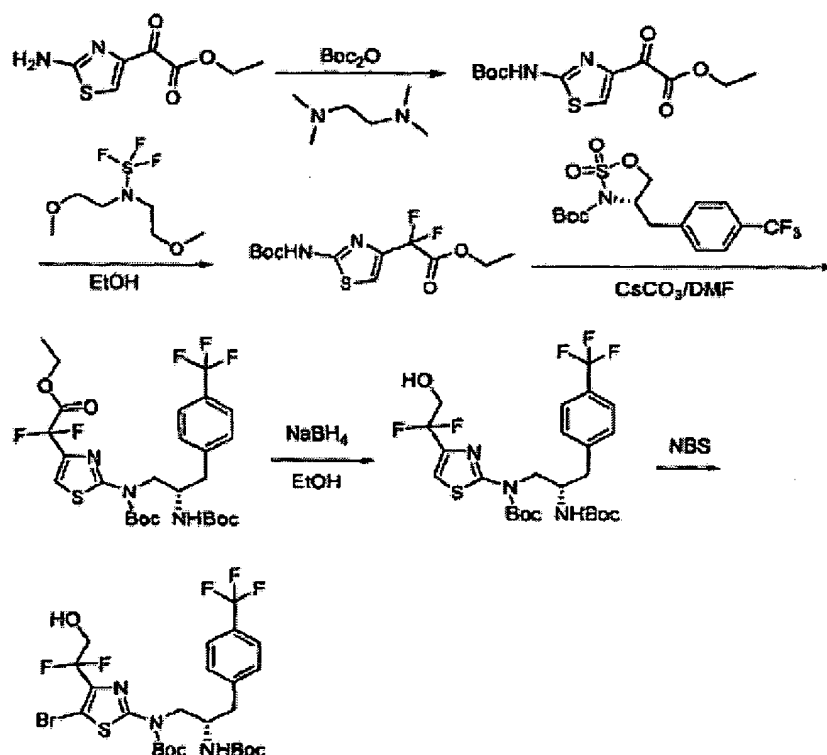


Exemplo 133, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: O

composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando (S)-2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)-5-bromotiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol como o intermediário chave partindo com 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etila comercialmente disponível como mostrado no Esquema 33. MS m/z: 513 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,10 (d, J = 7,24 Hz, 2H), 3,45 - 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 14,77, 3,03 Hz, 1H), 3,83 - 3,88 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 14,92, 12,96, 12,62 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,02 Hz, 2H).



Esquema 33



2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2-oxoacetato de etila:

Uma suspensão de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etila (4,97 g, 25 mmol) em ACN (100 ml) foi agitada na temperatura ambiente e

tratada com N,N'-tetrametiletilenodiamina (8,7 g, 74 mmol) seguido por pirocarbonato de di-terc-butila (5,4 g, 25 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi reduzido a vácuo a cerca de 20 ml e a mistura foi dividido entre EtOAc (100 ml) e HCl 1 N (50 ml). A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EtOAc (100 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (75 ml), NaHCO₃ saturado (75 ml), NaCl saturado (50 ml), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc/hexano para dar o 2-(2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2-oxoacetato de etila (4,2 g, 56% de rendimento). MS m/z: 300 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,55 (s, 9H), 2,81 (d, J = 13,50 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H).

2-(2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de etila:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml de Teflon® foi adicionado 2-(2-(terc-butoxicarbonil)-tiazol-4-il)-2-oxoacetato de etila (1,6 g, 4,0 mmol), trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoxofre (2,7 g, 12 mmol) e 3 gotas de EtOH. Depois de 16 horas, 40 ml de solução de NaHCO₃ saturada foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi extraída duas vezes com 80 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas e purificadas com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc/hexano para dar 2-(2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de etila (1,6 g, 93% de rendimento) como um sólido branco. MS m/z: 321 (M - 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H), 4,33 (q, J = 7,24 Hz, 3H), 7,45 (s, 1H).

2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etila:

A uma solução de 2-(2-(terc-butoxicarbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de etila (1,6 g, 5,0 mmol) em 20 ml de DMF foi adicionado Cs₂CO₃ (3,2 g, 9,9 mmol). A mistura foi aquecida até 50°C e o sulfamidato

cíclico (2,8 g, 7,4 mmol) em 15 ml de DMF foi adicionado lentamente. Depois de 10 minutos, 50 ml de uma solução de HCl 1 N foram adicionados à mistura de reação e a mistura de reação foi extraída com 80 ml de EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 20% de EtOAc/hexano para dar 2-(2-(terc-butóxi-carbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etila (2,6 g, 84% de rendimento). MS m/z: 660 (M + 1).

(S)-2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)tiazol-4-il)-2,2-difluometanol:

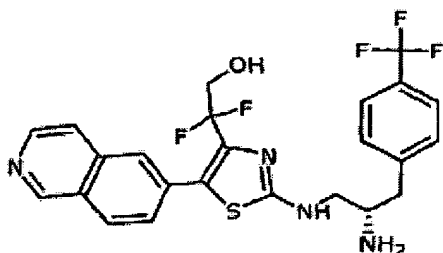
A um frasco de fundo redondo de 150 ml foi adicionado 2-(2-(terc-butóxi-carbonil)tiazol-4-il)-2,2-difluoroacetato de (S)-etila (2,5 g, 4,0 mmol), NaBH₄ (0,76 g, 20 mmol) e 40 ml de EtOH. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. 50 ml de uma solução saturada de NH₄Cl foram adicionados às gotas e a mistura foi depois extraída duas vezes com 100 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para dar o composto do título como um produto bruto. MS m/z: 580 (M - 1).

(S)-2-(2-(2-(N-Boc-amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil(N-Boc-amino)-5-bromotiazol-4-il)-2,2-difluoroetanol:

NBS (0,71 g, 4,0 mmol) foi adicionado ao produto bruto da etapa acima em 50 ml de CCl₄. Depois de 4 horas, a mistura de reação foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 30% de EtOAc/hexano para dar o composto do título (2,0 g, 76% de rendimento). MS m/z: 660 (M + 1).

Exemplo 134, 2-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)-2,2-difluoroetanal: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 133. MS m/z: 509 (M + 1). RMN (400 MHz, (CD₃OD): δ ppm 3,11 - 3,15 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,77, 6,94 Hz, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H),

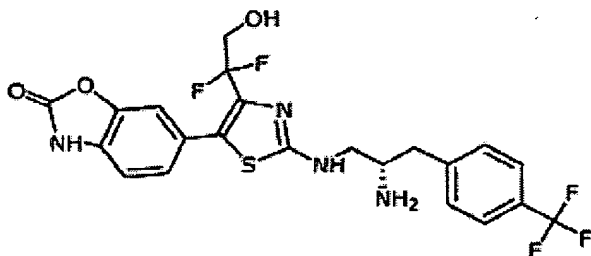
3,89 - 3,96 (m, 1H), 4,05 (td, $J = 12,96, 3,03$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 8,23 - 8,27 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 6,46$ Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).



Exemplo 135, 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-

propilamino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-

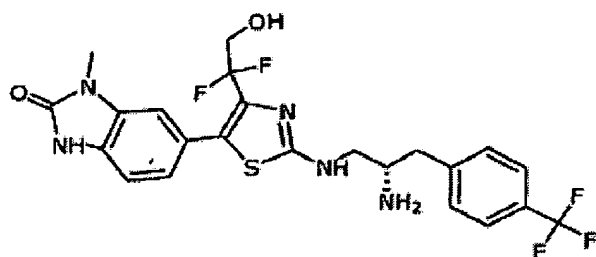
2(3H)-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 133. MS m/z : 515 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,10 (d, $J = 7,43$ Hz, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,84 - 3,90 (m, $J = 7,09, 3,91, 3,59, 3,59$ Hz, 1H), 3,96 (td, $J =$
10 13,11, 2,35 Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,02, 1,57$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).



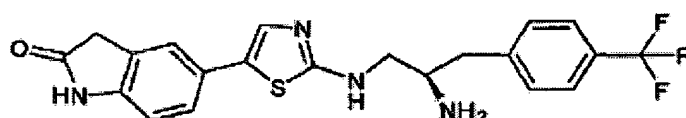
Exemplo 136, 6-(2((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)

propil-amino)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-

benzoldiimidazol-2(3H)-ona: O composto do título foi preparado de uma
15 maneira similar àquela descrita para o exemplo 133. MS m/z : 528 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3,10 (d, $J = 7,43$ Hz, 2H), 3,39 - 3,41 (s, 3H), 3,47 - 3,66 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 3,33$ Hz, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 1H), 3,95 (td, $J = 13,01, 2,15$ Hz, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

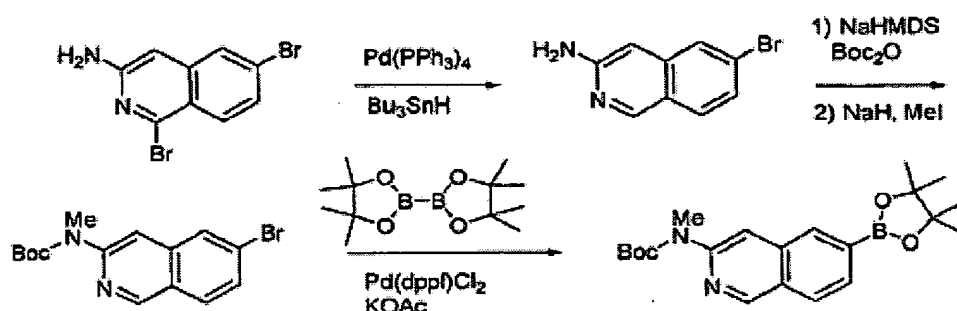


Exemplo 137, 5-(2-((R)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando 4-(trifluorometil)-D-fenilalanina adquirido da PepTech como o material de partida. MS m/z: 433 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3,12 - 3,34 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1 H), 3,54 (s, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 6,87 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37(s, 1H), 7,52 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,02 Hz, 2H).



Exemplos 138-139: Os Exemplos 138-139 foram sintetizados por intermédio de uma reação de ligação cruzada de metil(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de terc-butila, preparada como mostrado no Esquema 34, com o bromotiazol correspondente seguido por clivagem de Boc como anteriormente descrito.

Esquema 34



6-Bromoisquinolin-3-amina:

A uma solução de 1,6-dibromoisquinolin-3-amina (0,20 g, 0,66 mmol) e hidreto de tributilestanho (0,19 ml, 0,73 mmol) em 6 ml de dioxano em um tubo selável foi adicionado paládio tetracistrifenilfosfina

(0,038 g, 0,033 mmol). O tubo foi selado e aquecido até 100°C em uma unidade de microonda Personal Chemistry por 10 minutos. A mistura foi depois concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 50% de EtOAc/hexanos) produzindo 6-bromoisoquinolin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,74 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,70 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,27 (dd, J = 8,80, 1,76 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H).

6-bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butila:

6-Bromoisoquinolin-3-amina (0,57 g, 2,6 mmol) foi coletado em 10 ml de THF. NaHMDS (1 M em THF (4,7 ml, 4,7 mmol)) foi adicionado e a mistura foi agitada por 15 minutos. Boc₂O (0,51 g, 2,3 mmol) foi depois adicionado lentamente em 3 ml de THF. A mistura foi agitada por 30 minutos. A mistura foi depois extinguida com 5 ml de NH₄Cl aq. A mistura foi diluída com 10 ml de água e extraída três vezes com 10 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 15 ml de salmoura e secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 20% de EtOAc/hexanos) produziu 6-bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,48 g, 64% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,93 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,71 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,49 (dd, J = 8,61, 1,57 Hz, 1H) 1,59 - 1,53 (m, 9H).

6-Bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de terc-butila:

6-Bromoisoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butila (48 g, 1,5 mmol) foi coletado em 10 ml de DMF e resfriado até 0°C. Hidreto de sódio (0,074 g, 1,9 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 15 minutos. Iodometano (0,10 ml, 1,6 mmol) foi depois adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi depois extinguida com 5 ml de NH₄cloreto aq. A mistura foi depois diluída com 50 ml de EtOAc e transferida para um funil de separação. A mistura foi lavada cinco vezes com

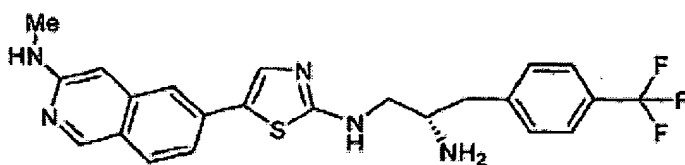
25 ml de água e uma vez com 25 ml de salmoura. A porção remanescente foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (0,5% até 7,5% de EtOAc/ hexanos), produzindo o 6-bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de terc-butila (0,39 g, 78% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,04 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,56 (dd, J = 8,61, 1,76 Hz, 1H) 3,48 (s, 3H) 1,57 - 1,52 (m, 9H).

Metil(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de terc-butila:

6-Bromoisoquinolin-3-il(metil)carbamato de terc-butila (0,170 g, 0,50 mmol) foi coletado em 3 ml de DMSO e transferido a um tubo selável. Bis(pinacolato)diboro (0,15 g, 0,60 mmol), acetato de potássio (0,074 g, 0,76 mmol) e dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (0,018 g, 0,025 mmol) foram adicionados e a mistura foi purgada com nitrogênio. O tubo foi selado. A mistura foi aquecida até 80°C e agitado por 2 horas. A mistura foi depois diluída com 30 ml de EtOAc e transferida para um funil de separação. A mistura foi lavada três vezes com 20 ml de água e uma vez com 20 ml de salmoura, depois secada em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguido por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 15% de EtOAc/hexanos) produziu o metil(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)carbamato de terc-butila (0,15 g, 77% de rendimento) como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,09 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,84 - 7,91 (m, 3H) 3,46 (s, 3H) 1,51 (s, 9H) 1,39 (s, 12H).

Exemplo 138, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)tiazol-5-il)-N-metilisoquinolin-3-amina: MS m/z: 458 (M - H) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,43 - 7,53 (m, 4H) 7,37 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 6,54 (s, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 13,40, 5,18 Hz, 1H) 2,91 (s,

3H) 2,73 (dd, $J = 13,60, 7,34$ Hz, 1H)



Exemplo 139, 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)

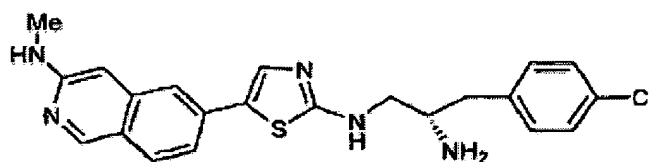
propilamino) tiazol-5-il)-N-metilisoquinolin-3-amina: MS m/z : 424 ($M +$

1) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H)

5 7,52 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,30 - 7,38 (m, 3H) 7,23 - 7,27 (m, 2H) 6,55 (s, 1H)

3,45 - 3,23 (m, 3H) 2,91 (s, 3H) 2,86 (dd, $J = 13,40, 5,18$ Hz, 1H) 2,66 (d, $J =$

7,04 Hz, 1H).



Exemplos 140-153: Exemplos 140-153 foram sintetizados de

uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 79 como mostrado no

10 Esquema 20.

Exemplo 140, 3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil)

propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)prop-2-in-1-ol: MS m/z : 483

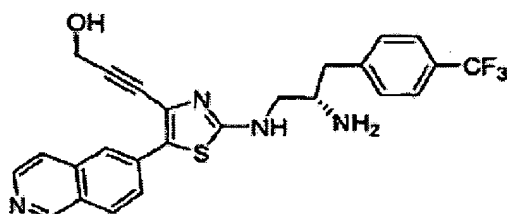
($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,67$

Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 7,66 (d,

15 $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 5,46 (t, $J = 6,06$ Hz, 1H), 4,38 (d,

$J = 6,06$ Hz, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,87

(dd, $J = 13,20, 4,40$ Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,65 - 1,48 (amplo s, 2H).

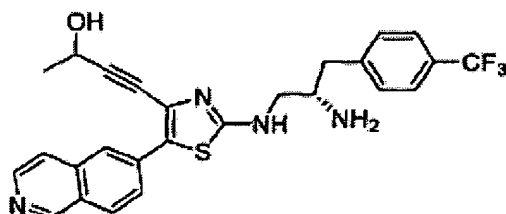


Exemplo 141, 4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil)

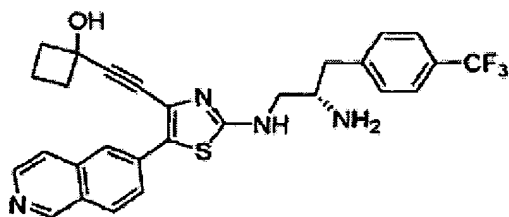
propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)but-3-in-2-ol: MS m/z : 497 (M

20 + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,87$ Hz,

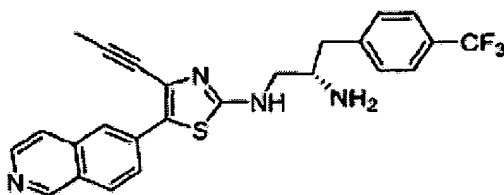
1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 4,75 (q, J = 6,52 Hz, 1H), 3,51 - 3,25 (m, 3H), 2,96 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,60, 7,53 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,65 Hz, 3H).



5 **Exemplo 142, 1-(2-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etinil)ciclobutanol:** MS m/z: 523 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 3,48 - 3,28 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,73 (dd, J = 13,40, 7,34 Hz, 1H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H).

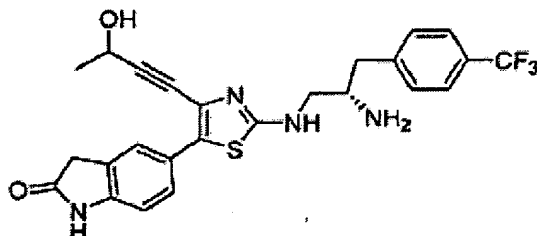


15 **Exemplo 143, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(prop-1-inil)tiazol-2-amina:** MS m/z: 467 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 3,43 - 3,25 (m, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 13,50, 7,43 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

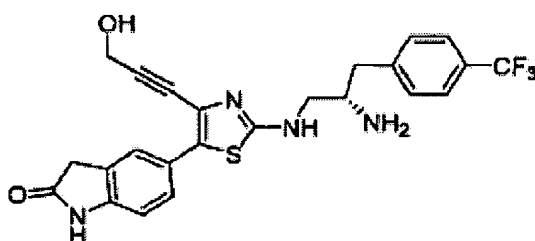


Exemplo 144, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)-4-

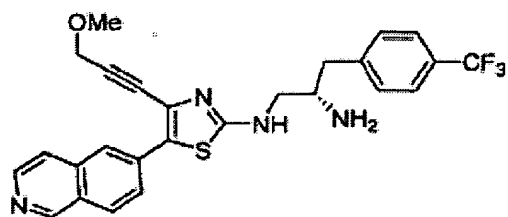
(3-hidroxi-but-1-ynil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: MS m/z: 501 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 (s, 1H) 7,65 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,57 (s, 1H) 7,51 - 7,44 (m, 3H) 6,82 (d, J = 8,41 Hz, 1H) 5,45 (d, J = 5,48 Hz, 1H) 4,54 - 4,61 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,45 - 3,08 (m, 3H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,65 Hz, 3H).



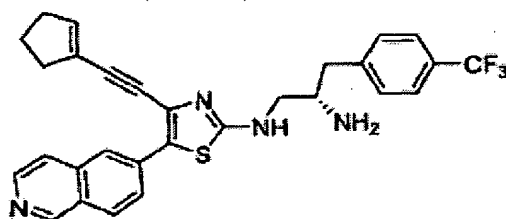
Exemplo 145, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil) propil-amino)-4-(3-hidroxi-prop-1-ynil)tiazol-5-il)indolin-2-ona: MS m/z: 497 (M - H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,48 (s, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 6,06 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,11 (d, J = 4,89 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 13,50, 3,91 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 13,11, 7,24 Hz, 1H).



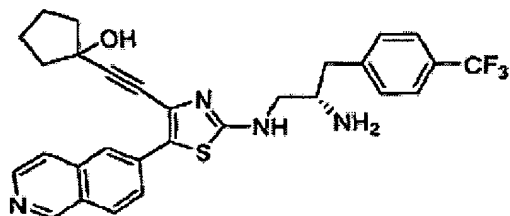
Exemplo 146, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil) propil)- 5-(isoquinolin-6-il)-4-(3-metoxiprop-1-ynil)tiazol-2-amina: MS m/z: 497 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (s, 1 H) 8,49 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 8,11 - 8,20 (m, 3H) 8,08 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 5,67 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 4,40 (s, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,28 (d, J = 4,50 Hz, 1H) 3,17 (d, J = 12,52 Hz, 2H) 2,89 (d, J = 4,50 Hz, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,64 (d, J = 7,63 Hz, 1H).



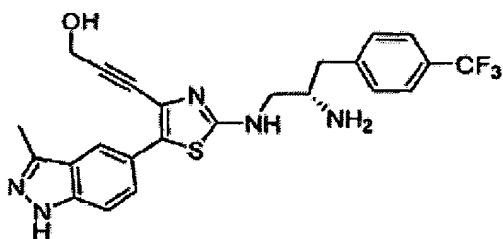
Exemplo 147, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil) propil)- 4-(2-ciclopenteniletinil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: MS m/z: 519 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 6,28 - 6,26 (m, 1H), 3,52 - 3,25 (m, 3H), 2,99 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 13,40, 7,73 Hz, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 1,99 - 2,07 (m, 2H).



Exemplo 148, 1-(2-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil) -propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etinil)ciclopentanol: MS m/z: 537 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 3,48 - 3,31 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 13,50, 4,89 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 13,50, 7,43 Hz, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 4H), 1,96 - 1,48 (m, 4H).



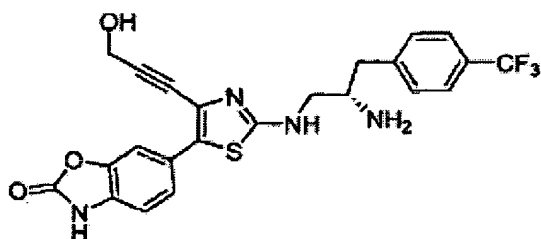
Exemplo 149, 3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)prop-2-in-1-ol: MS m/z: 486 (M + 1). RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,61, 1,56 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

**Exemplo****150,****6-(2-((S)-2-amino-3-(4-****(trifluorometil)fenil)propil-amino)-4-(3-hidroxi-prop-1-inil)tiazol-5-****il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** MS m/z: 489 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7,90 (s, 1H) 7,62 - 7,67 (m, 3H) 7,48 (d, J = 8,02 Hz, 2H)

5 7,35 (dd, J = 8,12, 1,66 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 8,22 Hz, 1H) 5,37 (s, 1H) 4,30 (s,

2H) 3,30 - 3,12 (m, J = 11,15 Hz, 3H) 2,85 (d, J = 4,11 Hz, 1H) 2,62 (dd, J =

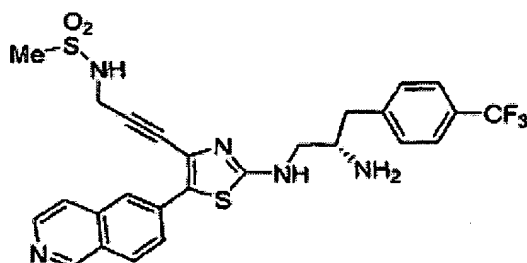
13,30, 7,24 Hz, 1H).

**Exemplo 151, N-(3-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)****fenil)-propil-amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)prop-2-**10 **inil)metanossulfonamida:** MS m/z: 560 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz,CD₃OD) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s,

2H), 7,86 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,02 Hz,

2H), 4,21 (s, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 3H), 2,99 - 2,93 (m, 4H), 2,72 (dd, J =

13,40, 7,34 Hz, 1H).

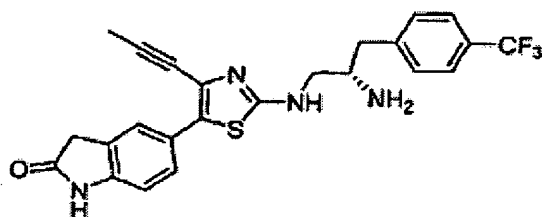


15

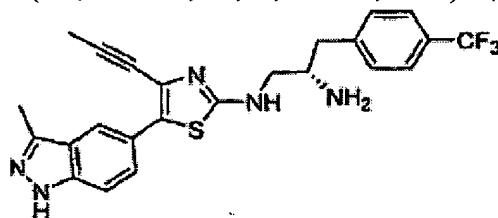
Exemplo 152, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil)**propil-amino)-4-(prop-1-inil)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** MS m/z: 472 (M +1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,62 - 7,66 (m, 3H) 7,57 (dd, J =

8,22, 1,76 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 8,22 Hz, 1H) 3,44 -

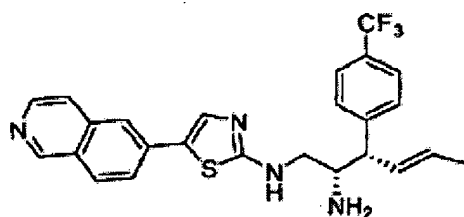
3,23 (m, 5H) 2,97 (s, 1H) 2,74 (d, $J = 7,24$ Hz, 1H) 2,08 (s, 3H).



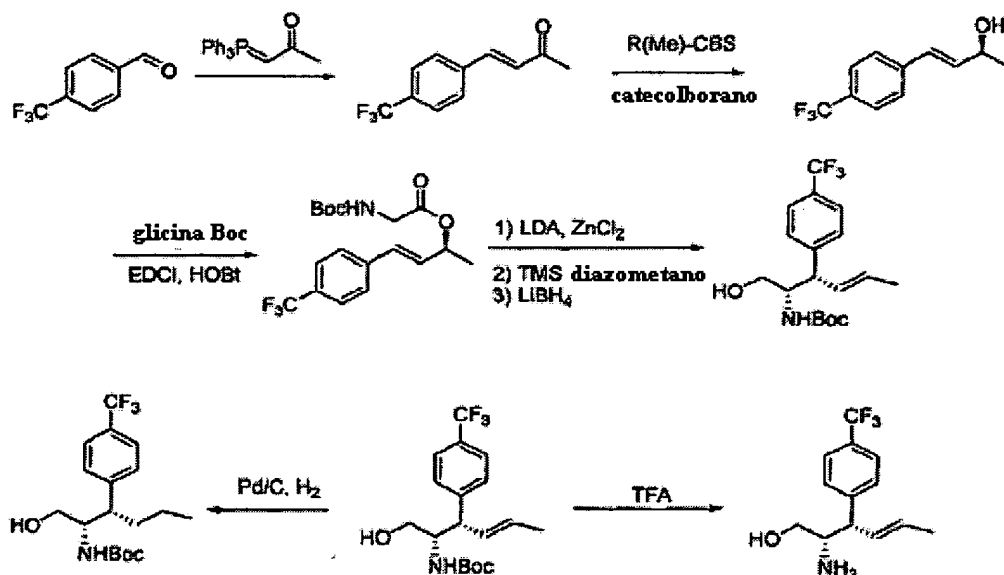
Exemplo 153, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(prop-1-inil)tiazol-2-amina: MS m/z : 470 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,7 (s, 2H) 7,95 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H) 7,77 - 7,82 (m, 1H) 7,62 - 7,68 (m, 3H) 7,47 (dd, $J = 8,02$, 5,09 Hz, 3H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 3,12 (d, $J = 3,72$ Hz, 2H) 2,87 (dd, $J = 13,20$, 4,21 Hz, 1H) 2,61 (dd, $J = 13,40$, 7,34 Hz, 1 H) 2,06 (s, 3H).



Exemplo 154, N-((2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 35 usando um intermediário de nosil aziridina para introduzir a cadeia lateral de (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilamina para fabricar o intermediário de bromotiazol que foi ligado com ácido isoquinolin-6-ilborônico. A nosil aziridina foi preparada de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 17 partindo com (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-1-ol que foi preparado como mostrado no Esquema 35. MS m/z : 469 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,12 (s, 1H) 8,38 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H) 8,03 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H) 7,86 (dd, $J = 8,61$, 1,76 Hz, 1H) 7,70 - 7,80 (m, 2H) 7,65 (t, $J = 4,01$ Hz, 3H) 7,50 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 5,63 - 5,83 (m, 2H) 3,65 (dd, $J = 13,11$, 2,74 Hz, 1H) 3,37 - 3,44 (m, 2H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 1,73 (dd, $J = 6,26$, 1,37 Hz, 3H).



Esquema 35

*E*-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona:

4-(Trifluorometil)benzaldeído (25,0g, 144 mmol) foi coletado em 500 ml de DCM. 1-Trifenilfosforanilideno-2-propanona (48,0 g, 151 mmol) foi adicionado. Depois de 5 horas, um adicional de 3 g de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com 500 ml de EtOAc a 5%/hexanos. A mistura foi filtrada, removendo uma grande quantidade de $P(O)Ph_3$. O resíduo foi absorvido em 300 ml de EtOAc a 2,5%/hexanos e filtrada através de uma almofada de sílica. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi descoberto ser (*E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (28,3 g, 92,0% de rendimento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,52 (d, $J = 16,43$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

(S,E)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol:

(*E*)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (15 g, 70 mmol)

foi coletado em 500 ml de tolueno. (R)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina, 1,09 M em tolueno (6,4 ml, 7,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada a -78°C. Catecolborano (13 ml, 119 mmol) foi adicionado às gotas por intermédio de funil de adição em 125 ml de tolueno. A mistura foi agitada por 5 25 minutos e depois gradualmente aquecida a -45°C e agitada por 2 horas. A cor amarela adquirida durante a adição de catecolborano enfraqueceu durante este tempo e a solução clareou. A mistura foi extinguida com 300 ml de água e aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi dividida em um funil de separação. A porção orgânica foi lavada 3 vezes com 200 ml de KOH 5% aq. 10 (para remover o catecol), duas vezes com 200 ml de HCl 10% aq. (para remover o catalisador de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina) e uma vez com 200 ml de salmoura, depois secada em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu (S,E)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol (15 g, 99% de rendimento) como um óleo amarelo que lentamente cristalizou na 15 bancada. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d,,J = 8,22 Hz, 2H) 7,50 - 7,45 (m, 2H) 6,62 (d, J = 16,04 Hz, 1H) 6,36 (dd, J = 16,04, 6,06 Hz, 1H) 4,49 - 4,57 (m, 1 H) 1,61 (d, J = 4,30 Hz, 1H) 1,39 (d, J = 6,46 Hz, 3H).

2-(Terc-butoxicarbonil)acetato de (S,E)-4-(4-trifluorometil)fenil but-3-en-2-ila:

20 (S,E)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ol (11,2 g, 51,8 mmol) foi coletado em 240 ml de DMF. N-Boc glicina (22,7 g, 130 mmol), cloridreto de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (29,8 g, 155 mmol), 1H-benzo[d]triazol-1-ol (21,0 g, 155 mmol) e base de Hunig (27,1 ml, 155 mmol) foram adicionados. Depois de 12 horas, o 25 solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 500 ml de EtOAc e transferido para um funil de separação. A mistura foi lavada com 200 ml de HCl a 10% aquoso, 200 ml de NaHCO₃ aquoso e 200 ml de salmoura e depois secada em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguido por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 15%

de EtOAc/hexanos) produziu o 2-(terc-butoxicarbonil)acetato de (S,E)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ila (16,5 g, 85,3% de rendimento) como um óleo espesso. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,59 - 7,52 (m, 2H) 7,47 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 6,64 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H) 6,26 (dd, $J = 15,94, 6,55$ Hz, 1H) 5,60 (dq, $J = 6,55, 6,29$ Hz, 1H) 5,00 (s, 1H) 3,85 - 4,00 (m, 2H), 1,46 - 1,43 (m, 12H).

(2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil))fenil)hex-4-en-2- ilcarbamato de terc-butila:

Diisopropilamina (8,3 ml, 59 mmol) foi coletada em 45 ml de THF e resfriada a -20°C . Butil lítio, 2,5 M em hexano (19 ml, 48 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 20 minutos. A mistura foi depois resfriada a -78°C . 2-(Terc-butoxicarbonil)acetato de (S,E)-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ila (8,1 g, 22 mmol) foi adicionado em 22 ml de THF a -78°C por cânula. A mistura imediatamente virou para púrpura. Depois de 5 minutos, cloreto de zinco(II), 0,5 M em THF (50 ml, 25 mmol), foi adicionado lentamente à mistura. A mistura foi depois gradualmente aquecida até a temperatura ambiente em 1,5 hora. A mistura foi extinguida com 30 ml de HCl a 10% aq. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 400 ml de éter. A mistura foi lavada com 100 ml de HCl a 10% aq. A mistura foi depois extraída duas vezes com 125 ml de NaOH 1 M aq. Os extratos básicos combinados foram acidificados com HCl concentrado. A mistura foi depois extraída três vezes com 200 ml de éter. Os extratos de éter combinados foram secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu o ácido (2S,3S,E)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)hex-4-enóico (5,3 g, 65% de rendimento) que foi levado adiante diretamente sem qualquer outra purificação.

Ácido (2S,3S,E)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enóico (5,3 g, 14 mmol) foi coletado em 70 ml de benzeno:MeOH 3,5:1. TMS diazometano, 2 M em hexano (7,8 ml, 16 mmol) foi adicionado

lentamente à mistura. O borbulhamento seguiu. Aproximadamente 2 ml de reagente de TMS diazometano em excesso foi adicionado, presumivelmente devido à perda de título do reagente. O borbulhamento foi monitorado e a adição foi interrompida quando o borbulhamento cessou. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi triturada duas vezes com 50 ml de éter a 10%:hexanos, produzindo 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoato de (2S,3S,E)-metila (5,4 g, 98% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 5,75 - 5,59 (m, 2H) 4,92 - 4,84 (m, 1 H) 4,70 - 4,63 (m, 1 H) 3,78 - 3,72 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 1,72 (d, $J = 5,28$ Hz, 3H) 1,37 (s, 9H).

2-(Terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enoato de (2S,3S,E)-metila (5,4 g, 14 mmol) foi coletado em 140 ml de éter dietílico e resfriado até 0°C . Boroidreto de lítio (1,2 g, 56 mmol) foi adicionado à mistura. Depois de 1,5 hora, aproximadamente 10 ml de MeOH foram adicionados à reação. A mistura foi agitada um adicional de 20 minutos e foi depois extinguida pela adição às gotas de NH_4Cl aq (20 ml). A mistura foi depois diluída com 50 ml de $\text{NH}_4\text{cloreto}$ aq e 50 ml de água. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída com 120 ml de éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 100 ml de salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (5% a 30% de EtOAc/hexanos) produziu (2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-il-carbamato de terc-butila (3,9 g, 78% de rendimento) como um sólido pegajoso. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 5,59 - 5,69 (m, 2H) 4,60 - 4,50 (m, 1H) 3,94 (s, 1 H) 3,80 - 3,70 (m, 2H) 3,63 - 3,55 (m, 1H) 2,15 - 2,07 (m, 1H) 1,69 (d, $J = 4,52$ Hz, 3H) 1,29 (s, 9H).

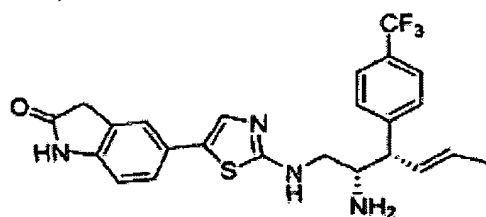
(2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-1-ol:

(2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de terc-butila (0,10 g, 0,28 mmol) foi coletado em 3 ml de DCM. 1 ml de TFA foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi absorvido em 5 ml de DCM e 5 ml de NaOH a 5% aq. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída três vezes com 5 ml de DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu (2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-1-ol, que foi usado sem qualquer outra purificação.

10 (2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de terc-butila:

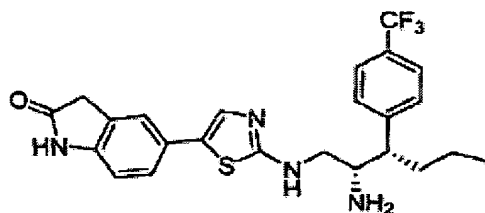
(2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de terc-butila (0,51 g, 1,4 mmol) foi coletado em 10 ml de MeOH. 0,10 g de Pd a 10% em carbono foi adicionado e hidrogênio foi borbulhado através da mistura. Depois de 2 minutos, o borbulhamento foi cessado e a reação foi mantida sob um balão de hidrogênio. Depois de 2 horas, a mistura foi filtrada através de Celite e concentrada sob pressão reduzida, produzindo (2S,3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de terc-butila (0,50 g, 97% de rendimento) como um sólido branco.

20 **Exemplo 155, 5-(2-((2S,3S,E)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-enilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 154. MS m/z: 473 (M - H). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,36 (s, 1H) 7,21 - 7,29 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,02 Hz, 1H) 5,73 - 5,79 (m, 1H) 5,65 (dq, J = 15,11, 6,24 Hz, 1H) 3,50 - 3,62 (m, 1H) 3,34 - 3,41 (m, 2H) 3,14 - 3,23 (m, 1H) 1,71 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

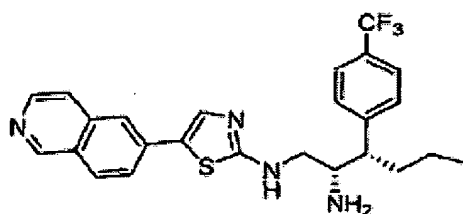


Exemplos 156-157: Exemplos 156-157 foram preparados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando (2S, 3S)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexan-2-ilcarbamato de terc-butila como o material de partida que foi preparado como mostrado no Esquema 35.

Exemplo 156, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-hexilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: MS m/z: 475 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,49 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,38 (d, J = 1,37 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 8,12, 1,86 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,89 (d, J = 8,22 Hz, 1H) 3,47 - 3,57 (m, 2H) 3,37 (s, 2H) 3,14 - 3,21 (m, 1H) 2,84 - 2,90 (m, 1H) 1,81 - 1,87 (m, 2H) 1,11 - 1,18 (m, 2H) 0,90 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

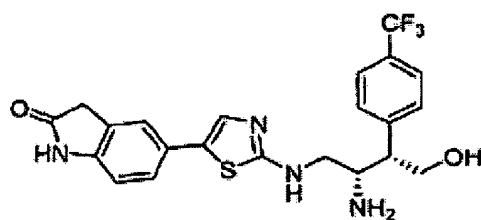


Exemplo 157, N-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-hexil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: MS m/z: 471 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H) 8,39 (d, J = 6,02 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1H) 7,77 (d, J = 6,02 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 3H) 7,50 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 3,55 (dd, J = 13,05, 4,02 Hz, 1H) 3,20 - 3,31 (m, 2H) 2,84 - 2,91 (m, 1H) 1,79 - 1,89 (m, 2H) 1,10 - 1,22 (m, 2H) 0,91 (t, J = 7,28 Hz, 3H).

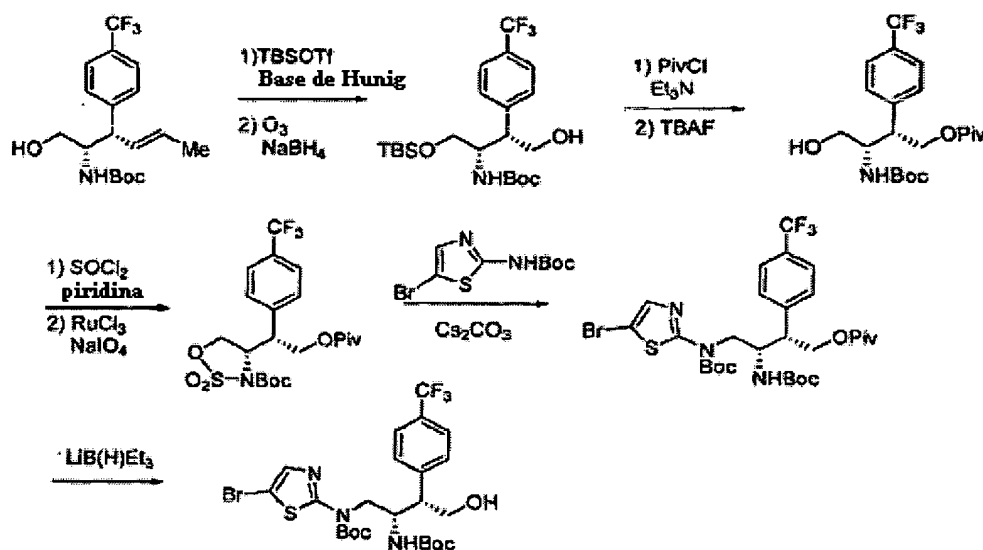


Exemplo 158, 5-(24(2S, 3S)-2-amino-4-hidróxi-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando (2S, 3S)-3-(t-butoxilcarbonil)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(t-

butoxilcarbonil)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol como o material de partida que foi preparado como mostrado no Esquema 36. HRMS calculado ($M + 1$) 463,14101, encontrado 463,14167. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 7,55 - 7,64 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,31 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H) 7,26 (s, 1H) 6,91 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 2H) 3,51 - 3,60 (m, 3H) 3,39 (s, 3H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 3,08 (q, $J = 6,02$ Hz, 1 H).



Esquema 36



(2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-4-hidróxi-3-(4-(trifluoro-metil) fenil) butan-2-ilcarbamato de terc-butila:

(2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-

ilcarbamato de terc-butila (1,94 g, 5,4 mmol) foi coletado em 50 ml de DCM e resfriada até 0°C . N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13 mmol) foi adicionado, seguido pela adição lenta de terc-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato (TBSOTf) (1,5 ml, 6,5 mmol). Depois de 45 minutos, um adicional de 0,20 ml de TBSOTf foi adicionado. Depois de mais 20 minutos, a reação foi extinta com 50 ml de NaHCO_3 aq. A

mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída duas vezes com 50 ml de DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguido por cromatografia cintilante em gel de sílica (1% até 7,5% de EtOAc/hexanos) produziu

5 (2S,3S,E)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de terc-butila (2,0 g, 78% de rendimento) como um óleo claro. O óleo cristalizou na bancada em 12 horas. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,54 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,35 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 5,61 (s, 1 H) 5,59 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H) 4,62 - 4,60 (m, 1 H) 3,97 - 3,92 (m, 1H) 3,79 - 3,76 (m, 1H)

10 3,66 - 3,59 (m, 2H) 1,69 (d, $J = 5,28$ Hz, 3H) 1,26 (s, 9H) 0,92 - 0,97 (m, 9H) 0,06 (s, 6H).

(2S,3S,E)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil) hex-4-en-2-ilcarbamato de terc-butila (2,0 g, 4,2 mmol) foi dissolvido em 40 ml de MeOH 1:1/DCM e a mistura foi resfriada a -78°C . Ozônio foi

15 borbulhado através da mistura até que uma cor azul persistiu. Nitrogênio foi depois borbulhado através da mistura por 15 minutos. NaBH_4 (0,80 g, 21 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 3 horas, a mistura foi extinguida com $\text{NH}_4\text{cloreto}$ aq. A mistura foi extraída três vezes com 50 ml de DCM. Os extratos orgânicos combinados

20 foram secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu (2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-4-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,9 g, 97% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 7,32 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 4,51 (s, 1 H) 4,22 - 4,16 (m, 1H) 3,90 - 3,66 (m, 3H) 3,47 (d, $J = 5,52$ Hz, 2H) 3,15 - 3,20 (m, 1H) 1,45 (s, 9H) 0,84 (s, 9H)

25 0,01 (s, 3H) -0,01 (s, 3H).

Pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila:

(2S,3S)-1-(terc-butildimetilsililóxi)-4-hidróxi-3-(4-(trifluoro-

metil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,9 g, 4,1 mmol) foi coletado em 40 ml de DCM e resfriada até 0°C. TEA (1,1 ml, 8,2 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,025 g, 0,20 mmol) e cloreto de pivaloíla (0,76 ml, 6,1 mmol) foram adicionados. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 12 horas, a reação foi extinta com 50 ml de NaHCO₃ aq e agitado por 10 minutos. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída duas vezes com 50 ml de DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 50 ml de NaHCO₃ aq e 50 ml de NH₄cloreto aq e depois secada em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu um óleo amarelo que foi levado adiante sem qualquer outra purificação.

Pivalato de (2S,3S)-3-(Terc-butoxicarbonil)-4-(terc-butildimetil-sililóxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila (2,2 g, 4,0 mmol) foi coletado em 40 ml de THF e resfriada até 0°C. TBAF, 1 M em THF (6,0 ml, 6,0 mmol) foi adicionado lentamente. Depois de 20 minutos, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. 0,5 ml de TBAF adicional foi adicionado e a mistura foi agitada por 20 minutos. A mistura foi extinguida com 20 ml de NH₄cloreto aq. A mistura foi depois diluída com 40 ml de água e extraída duas vezes com 50 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 50 ml de salmoura e secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguido por cromatografia cintilante em gel de sílica (5% a 40% de EtOAc/hexanos) produziu o pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-hidróxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,5 g, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 4,45 - 4,35 (m, 2H) 4,06 (s, 1H) 3,70 (s, 2H) 3,51 - 3,41 (m, 1H), 1,75 (amplo s, 1H) 1,33 (s, 9H) 1,08 (s, 9H).

Sulfamidato cíclico:

Cloreto de tienila (0,63 ml, 8,7 mmol) foi coletado em 30 ml de MeCN e resfriado a -55°C. Pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-

hidróxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,5 g, 3,5 mmol) foi adicionado lentamente em 10 ml de MeCN. Depois de 15 minutos, piridina (1,4 ml, 17 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 100 ml de EtOAc e 100 ml de água. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída com 100 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 100 ml de salmoura e secados em MgSO₄. A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 20% de EtOAc/hexanos) produziu a sulfamidita cíclica desejada (1,1 g, 66% de rendimento) como um sólido branco.

A sulfamidita cíclica (1,1 g, 2,3 mmol) foi coletada em 18 ml de MeCN e 3 ml de EtOAc e resfriada até 0°C. Periodato de sódio (0,74 g, 3,4 mmol) foi adicionado em 6 ml de água, seguido por cloreto de rutênio(III) hidratado (0,0048 g, 0,023 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 1,5 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 20 ml de EtOAc e 20 ml de água. A porção aquosa foi extraída duas vezes com 20 ml de EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com 30 ml de salmoura. A filtração e concentração sob pressão reduzida produziu o sulfamidato cíclico desejado (1,1 g, 97% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 7,44 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 4,59 - 4,68 (m, 4H) 4,45 (dd, J = 11,80, 5,27 Hz, 1H) 3,65 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 1,39 (s, 9H) 1,11 - 1,14 (m, 9H).

Pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)-amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila:

5-Bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (0,59 g, 2,1 mmol) foi coletado em 15 ml de DMF e aquecido a 50°C. Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,2 mmol) foi adicionado, seguido pela adição lenta de sulfamidato cíclico (1,1 g, 2,2 mmol) em 10 ml de DMF. Depois de 1,5 hora, o solvente foi removido sob

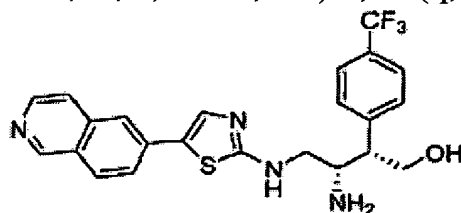
pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 20 ml de EtOAc e 20 ml de HCl a 10% aq. foram depois lentamente adicionados. A mistura foi agitada por 20 minutos. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída duas vezes com 20 ml de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 20 ml de salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (2,5% até 25% de EtOAc/hexanos) produziu o pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,2 g, 82% de rendimento) como um sólido branco.

10 (2S,13)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol:

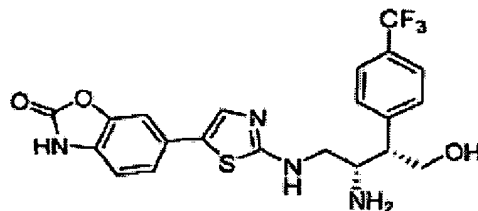
Pivalato de (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila (0,66 g, 0,95 mmol) foi coletado em 10 ml de THF e resfriado a -78°C . Super hidreto, 1 M em THF (2,4 ml, 2,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 5 minutos e depois aquecida até 0°C . A mistura foi agitada por 15 minutos e depois extinguida com 5 ml de EtOAc. A mistura foi diluída com 10 ml de $\text{NH}_4\text{cloreto}$ aquoso e dividida em um funil de separação. A porção aquosa foi extraída duas vezes com 20 ml de EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 10 ml de salmoura e secadas em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 25% de EtOAc/hexanos) produziu (2S,3S)-3-(Boc)amino-4-(5-bromotiazol-2-il(Boc)amino)-2-(4-(trifluorometil)fenil) butan-1-ol (,51 g, 88% de rendimento) 82646-5-1 como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,61 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,35 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 5,16 - 5,02 (m, 1H) 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m 1H) 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,91 - 3,65 (m, 2H) 3,15 - 3,05 (m, 1H) 1,52 (s, 9H) 1,37 (s, 9H).

Exemplo 159, (2S,3S)-3-amino-4-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1-ol: O composto do título foi

sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 158. HRMS calculado ($M + 1$) 459,14609, encontrado 463,16345. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,13 (s, 1H) 8,39 (d, $J = 5,52$ Hz, 1H) 8,04 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H) 7,88 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,76 (d, $J = 6,02$ Hz, 1H) 7,64 - 7,69 (m, 3H) 7,55 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H) 3,94 - 4,06 (m, 2H) 3,51 - 3,61 (m, 2H) 3,36 (s, 2H) 3,27 (dd, $J = 13,05, 7,03$ Hz, 1H) 3,06 (q, $J = 6,19$ Hz, 1H).

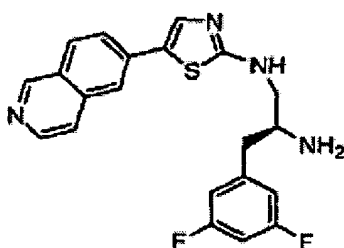


Exemplo 160, 6-((2S,3S)-2-amino-4-hidroxi-3-(4-(trifluoro-metil) fenil)butilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 158. MS m/z : 465 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 - 7,71 (m, 2H) 7,56 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 1,37$ Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,23 (dd, $J = 8,12, 1,66$ Hz, 1H) 7,04 - 7,08 (m, 1H) 3,94 - 4,13 (m, 2H) 3,50 - 3,66 (m, 2H) 3,20 - 3,29 (m, 1H) 3,07 (q, $J = 6,26$ Hz, 1H).

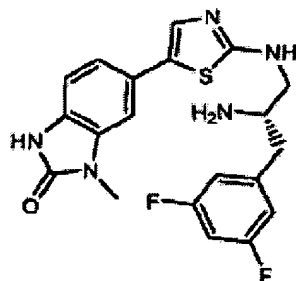


Exemplos 161-164: Os Exemplos 161-164 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando 3,5-difluoro-1-fenilalanina adquirida da PepTech como o material de partida.

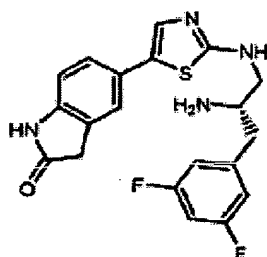
Exemplo 161, N-((S)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: Teórico ($M + H$) 397,2, encontrado 397,3.



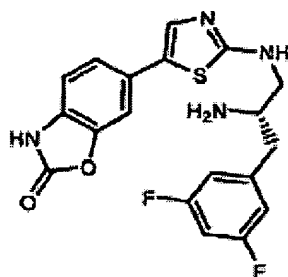
Exemplo 162, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3,5- difluorofenil) propil-amino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ona: Teórico (M + H) 398,1, encontrado 398,1.



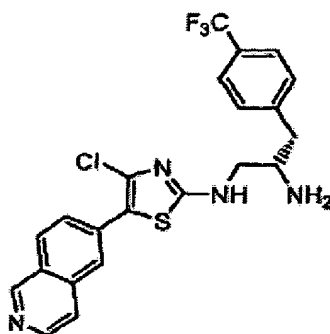
Exemplo 163, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3,5- difluorofenil) propil-amino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M + H) 383,1, encontrado 383,1.



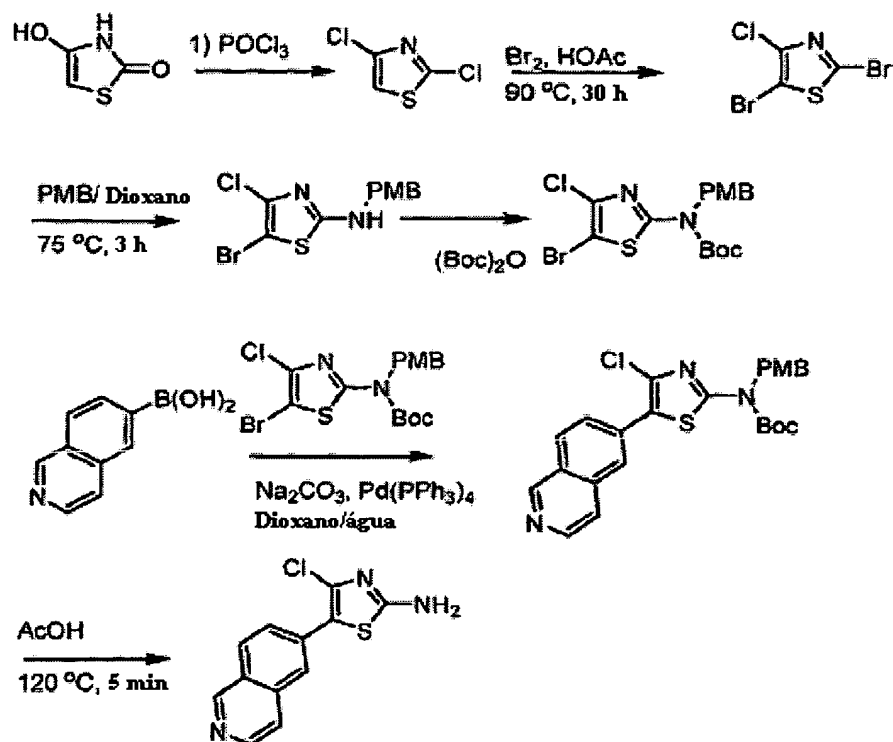
Exemplo 164, 6-(2((S)-2-amino-3-(3,5- difluorofenil) propilamino) tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)ona: Teórico (M + H) 385,1, encontrado 385,1.



Exemplo 165, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil-5-(isoquinolin-6-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina protegido por Boc que foi reagido com o sulfamidato cíclico. A 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina foi sintetizada como mostrado no Esquema 37. Teórico (M + H) 463,1, encontrado 463,1.



Esquema 37



2,4-diclorotiazol:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 2,4-tiazolidinodiona (14,0 g, 120 mmol), oxicloreto fosforoso (74,6 ml, 800 mmol) e piridina anidra (9,33 ml, 114 mmol). A solução laranja escura foi agitada ao refluxo por 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi concentrada e vertida em água gelada e extraída com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1 N (2 x 100 ml), cloreto de sódio saturado e concentradas. O sólido bruto foi recristalizado com uma solução (1:1) de EtOH/água para dar 2,4-diclorotiazol (12,5 g, 68% de rendimento), m/z (%): 155,2 (100%, $M^+ + H$).

2, 5-Dibromo-4-clorotiazol:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 2,4-diclorotiazol (6,56 g, 43 mmol) e AcOH glacial (10,0 ml, 173 mmol). A solução resultante foi tratada lentamente às gotas por intermédio de funil de adição com Br₂ (3,2 ml, 62 mmol) em 5 minutos. A mistura foi agitada a 90°C por 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi basificada com Na₂CO₃ sólido, primeiro, depois Na₂CO₃ a 5% (aq). A mistura global foi extraída com éter (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 5% de Na₂CO₃, secadas e concentradas para dar 2,5-dibromo-4-clorotiazol (9,5 g, 80% de rendimento), m/z (%): 278,1 (100%, M⁺ + H).

10 *N*-(4-metoxibenzil)-5-bromo-4-clorotiazol-2-amina:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 2,5-dibromo-4-clorotiazol (5,9 g, 21 mmol), p-dioxano (50 ml, 587 mmol) e 4-metoxibenzilamina (3 ml, 21 mmol). A solução foi agitada a 75°C por 4 horas. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado (1 x 25 ml), cloreto de sódio saturado (1 x 25 ml), água (1 x 25 ml) e secado em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente (5% → 50% de EtOAc em hexano) para fornecer *N*-(4-metoxibenzil)-5-bromo-4-clorotiazol-2-amina (5,5 g, 80% de rendimento), m/z (%): 334,1 (100%, M⁺ + H).

4-metoxibenzil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-il)carbamato de terc-butila:

25 A um tubo de microonda foi adicionado ácido isoquinolin-6-ilborônico (0,21 g, 1,2 mmol), carbonato de sódio anidro (0,13 ml, 3,0 mmol), 4-metoxibenzil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-il)carbamato de terc-butila (0,200 g, 0,60 mmol), p-dioxano (10 ml, 117 mmol) e água (2,5 ml, 0,60 mmol). A suspensão foi agitada e purgada com nitrogênio por 10 minutos e

tetrakis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,035 g, 0,030 mmol) foi adicionado. A suspensão foi agitada a 90°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada. A mistura de reação foi diluída com NaHCO₃ saturado (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). O extrato orgânico foi lavado com cloreto de sódio saturado e água, secado em Na₂SO₄, filtrado e concentrada a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (12 g), eluindo com um gradiente (5% → 50% de EtOAc em hexano), para fornecer 4-metoxibenzil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butila (0,110 g, 48% de rendimento), m/z (%): 482,1 (100%, M⁺ + H).

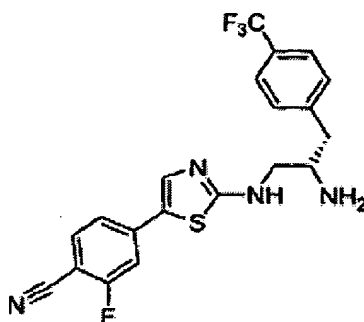
4-Cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:

Um vaso de reação de microonda de vidro foi carregado com 4-metoxibenzil(4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butila (1,5 g, 3,12 mmol) e AcOH. A mistura de reação foi agitada e aquecida em um reator de microonda Smith Synthesizer[®] (Personal Chemistry, Inc.) a 120°C por 5 minutos. AcOH em excesso foi removido sob alto vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com NaHCO₃ saturado (50 ml) e cloreto de sódio saturado. Este intermediário foi sintetizado da mesma maneira como descrita anteriormente e a água secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 4-cloro-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (0,7 g, 81% de rendimento), m/z (%): 263,2 (100%, M⁺ + H).

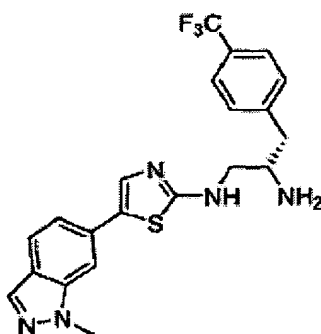
Exemplos 166-167: Exemplos 166-167 foram sintetizados em uma maneira análoga como no exemplo 36 por intermédio de uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres.

Exemplo 166, 4-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil-amino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrila:

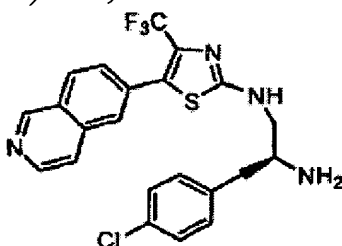
Teórico (M + H) 421,1, encontrado 421,1.



Exemplo 167, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil) propil)- 5-(1-metil-1H-indazol-6-il)tiazol-2-amina: Teórico (M + H) 432,4, encontrado 432.



Exemplo 168, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 165 usando 5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina como o material de partida que foi sintetizada tratando-se 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina com N-bromo-succinamida. Teórico (M + H) 463,1 encontrado 463,1.

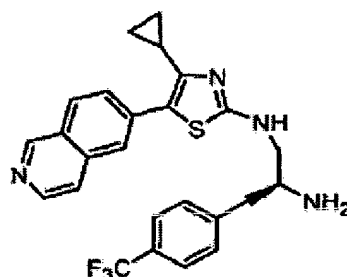


5-Bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina:

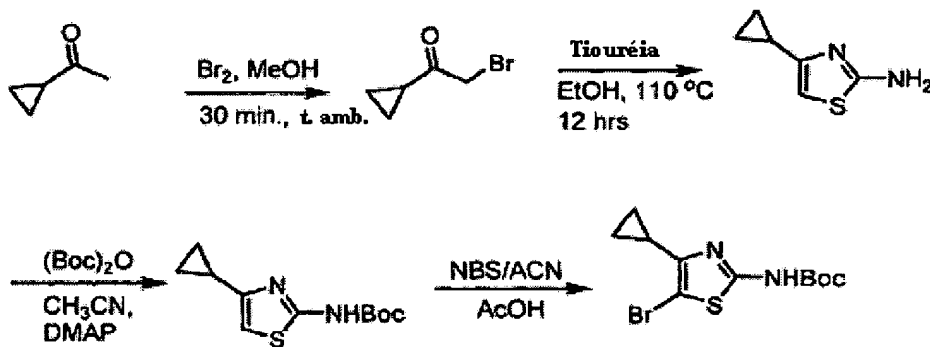
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foram adicionados 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (6 g, 36 mmol), ACN (90 ml, 1723 mmol) e N-bromossuccinamida (4 ml, 43 mmol). A solução foi agitada a 60°C por 3 horas. A reação foi esfriada e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à

cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (40 g), eluindo com um gradiente de (5% → 50% de EtOAc em hexano) para fornecer 5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (8:1 g, 90% de rendimento), m/z (%): 248,2 (100%, M⁺ + H).

Exemplo 169, N-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometil)fenil)propil)-4-ciclopropil-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando 5-bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila como o intermediário que foi preparado como mostrado no Esquema 38. Teórico (M + H) 468,1 encontrado 468,1.



Esquema 38



2-Bromo-1-ciclopropiletanona:

A um frasco de fundo redondo de 150 ml foi adicionado ciclopropil metil cetona (12 ml, 119 mmol) e MeOH (60 ml, 1482 mmol). A solução foi agitada a 0°C e tratada às gotas com Br₂ (6,1 ml, 119 mmol). A solução resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos. A suspensão foi diluída com água e extraída com éter (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com Na₂CO₃ a 10% (1 x 50 ml), cloreto de sódio saturado (1 x 50 ml), água (1 x 50 ml), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para dar 2-bromo-1-ciclopropiletanona (16,7 g, 86% de rendimento) m/z (%):

164,2 (100%, $M^+ + H$).

4-Ciclopropiltiazol-2-amina:

A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 2-bromo-1-ciclopropiletanona (7,9 g, 48 mmol), EtOH (70 ml, 1202 mmol) e tiouréia (2,6 ml, 48 mmol). A solução foi agitada ao refluxo por 6 horas. A solução de reação foi esfriada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com água (200 ml), neutralizada com NaHCO_3 e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). O extrato orgânico foi lavado com cloreto de sódio saturado (1x 100 ml), água (1 x 100 ml), secado em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo para dar 4-ciclopropiltiazol- 2-amina. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep® (40 g), eluindo com um gradiente (5% $\rightarrow$ 50% n NH_3 2 M-MeOH em DCM), para fornecer 4-ciclopropiltiazol-2-amina (3,2 g, 48% de rendimento), m/z (%): 141,3 (100%, $M^+ + H$).

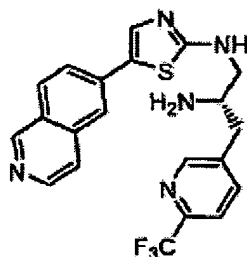
4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila: Este intermediário foi sintetizado tratando-se 4-ciclopropiltiazol-2-amina com Boc_2O e uma pequena quantidade de DMAP em ACN.

5-bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

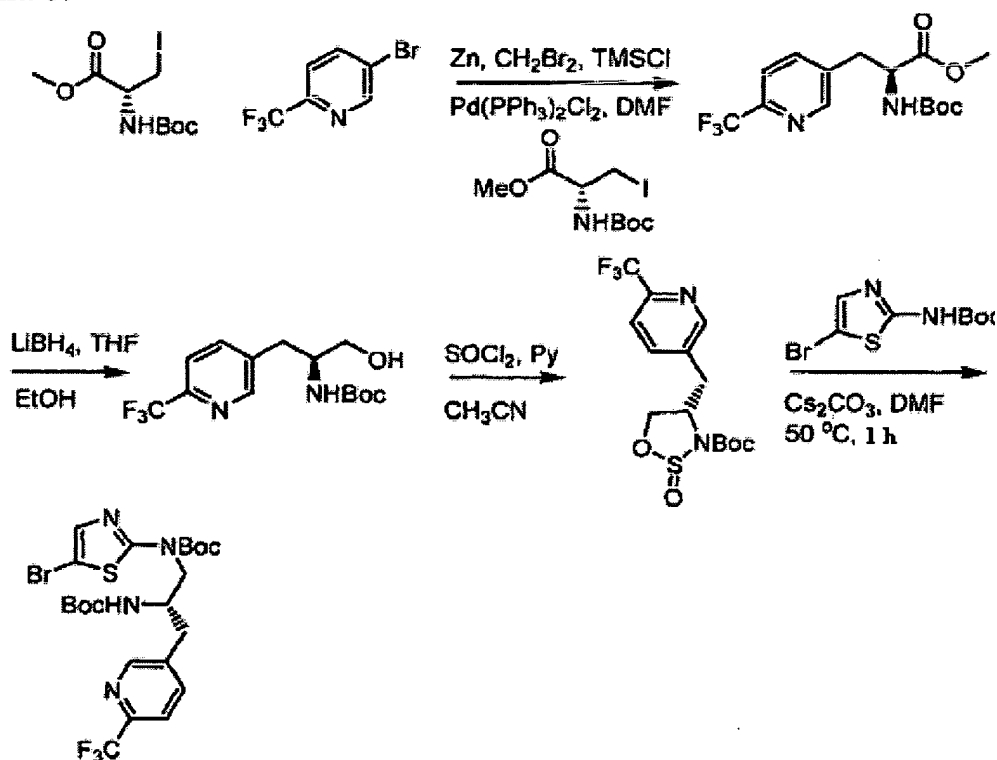
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (9,5 g, 40 mmol), ACN 100% (100 ml, 1914 mmol) e AcOH glacial (6,8 ml, 119 mmol). A solução foi agitada a 0°C e tratada em porções com N-bromossuccinamida (3,4 ml, 40 mmol). A suspensão foi agitada por 1 hora, diluída com NaHCO_3 e extraída com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com cloreto de sódio saturado (1 x 50 ml) e água (1 x 50 ml), secados em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar 5-bromo-4-ciclopropiltiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (11 g, 86% de rendimento), m/z (%): 320,3 (100%, $M^+ + H$).

Exemplo 170, N-((S)-2-amino-3-(6-trifluorometil)piridino-

3- il)-propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando 1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila para ligar com o ácido borônico. 1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila foi sintetizado como mostrado no Esquema 39. Teórico (M + H) 430,4 encontrado 430,4.



Esquema 39



2-(terc-butoxicarbonil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-propanoato de (R)-metila:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado zinco, pó ativado no tamanho nano (0,75 ml, 82 mmol) e DMF (14 ml, 177 mmol). A mistura foi agitada e tratada às gotas com 1,2-dibromoetano (0,35 ml, 4,1 mmol). A mistura foi agitada a 90°C por 30 minutos. Depois de esfriar,

clorotrimetilsilano (0,10 ml, 0,82 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mistura agitada, éster metílico de Boc-3-iodo-1-alanina (4,5 g, 14 mmol) em 10 ml de DMF foi adicionado às gotas por intermédio de um funil de adição. Depois da adição, a
 5 mistura combinada foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A esta mistura foi depois adicionado diclorobis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,48 g, 0,68 mmol) e uma solução em 10 ml de DMF de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (4,0 g, 18 mmol). A mistura resultante foi agitada a 25°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite,
 10 diluída com NH₄Cl e água (70 ml cada) e diluída com EtOAc (200 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml), cloreto de sódio saturado (1 x 50 ml), e água (1 x 50 ml), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo remanescente foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de
 15 sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com um gradiente (5% → 50% de EtOAc em hexano) para fornecer 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (R)-metila (4,389 g, 93% de rendimento) m/z (%): 349,3 (100%, M⁺ + H).

1-hidróxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-
 20 ilcarbamato de (R)-terc-butila: Este intermediário foi sintetizado como anteriormente descrito tratando-se o éster de amino com boroidreto de lítio em THF.

(S)-3-(terc-Butiloxycarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)- oxatiazolidino-2-óxido:

25 A um frasco de fundo redondo de 150 ml foi adicionado cloreto de tionila (SOCl₂) (1,1 ml, 15 mmol) e ACN 100% (300 ml, 5742 mmol). A solução foi agitada a -78°C e tratada às gotas por intermédio de funil de adição com 1-hidróxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butila (1,9 g, 5,9 mmol) em 10 ml de CH₃CN. A

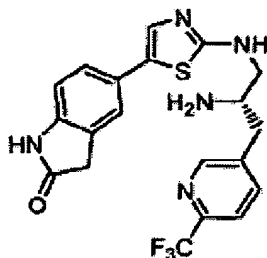
mistura foi agitada a -78°C por 30 minutos e tratada em uma porção com piridina anidra (2,4 ml, 30 mmol). A suspensão foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com água e EtOAc 1:1 (200 ml) e
 5 extraída com EtOAc (3 x 50 ml). O extrato orgânico foi lavado com cloreto de sódio saturado (1 x 50 ml) e água (1 x 50 ml), secado em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com gradiente (5% $\rightarrow$ 50% de
 10 EtOAc em hexano) para fornecer (S)-3-(terc-butiloxicarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)-oxatiazolidino-2-óxido (1,5 g, 69% de rendimento) m/z (%): 367,3 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila:

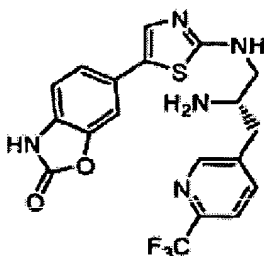
15 A um frasco de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (1,5 g, 5,4 mmol), Cs_2CO_3 (3,5 g, 11 mmol), DMF (0,41 ml, 5,4 mmol). A mistura foi agitada a 50°C e tratada às gotas por intermédio de seringa com (S)-3-(terc-butiloxicarbonil)-4-((6-(trifluorometil)piridin)-oxatiazolidino-2-óxido (2,4 g, 6,4 mmol) em DMF (1
 20 ml). A mistura foi depois agitada a 50°C por 1 hora. A mistura foi diluída com éter e lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi absorvido em um tampão de gel de sílica e submetido à cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (40 g), eluindo com gradiente (5% $\rightarrow$ 50% de EtOAc
 25 em hexano), para fornecer o 1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butila (1,35 g, 43% de rendimento) m/z (%): 582,2 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Exemplos 171-172: Os Exemplos 171-172 foram sintetizados em uma maneira análoga ao Exemplo 170.

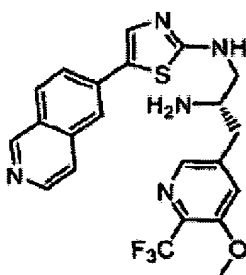
Exemplo 171, 5-(2((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridino-3-il)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M + H) 434,4, encontrado 434,4.



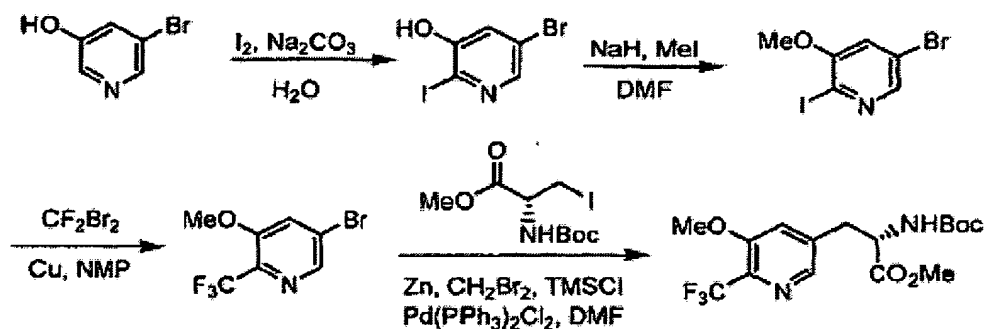
Exemplo 172, 6-(2((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridino-3-il)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M + H) 436,4, encontrado 436,4.



Exemplo 173, N-((S)-2-amino-3-(5-metóxi-6- trifluorometil)piridin-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 170 usando o aminoácido 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(5-metóxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (S)-metila como um intermediário chave que foi preparado como mostrado no Esquema 40. Teórico (M + H) 460,1, encontrado 460,1.



Esquema 40



5-Bromo-2-iodopiridin-3-ol:

A uma mistura de carbonato de sódio monoidratado (1,96 ml, 35,5 mmol) e 3-bromo-5-hidroxipiridina (2,06 g, 11,8 mmol) em H₂O (0,213 ml, 11,8 mmol) foram adicionados cristais de iodo (0,640 ml, 12,4 mmol) e a

5 mistura global foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi depois vertida lentamente em HCl 2 M (aq) e o pH foi ajustado a ~3. O produto foi coletado pela filtração seguido pela cristalização a partir de EtOH/água para produzir 5-bromo-2-iodopiridin-3-ol como um sólido branco amarelado de (3,53 g, 99,4% de rendimento) m/z (%): 301,2 (100%, M⁺ + H).

5-Bromo-2-iodo-3-metoxipiridina:

A uma solução agitada de 5-bromo-2-iodopiridin-3-ol (2,17 g, 7,2 mmol) em DMF (10,00 ml, 129 mmol) foi adicionado NaH (0,32 g, 8,0 mmol) a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C e MeI foi adicionado a 0°C. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A

15 mistura de reação foi diluída com NH₄Cl_(aq) e água (10 ml de cada) a 0°C e diluída com EtOAc (15 ml). A camada aquosa separada foi extraída com EtOAc (2 x 15 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e cloreto de sódio saturado, secadas em Na₂SO₄ e concentradas para dar o resíduo bruto o qual foi purificado com cromatografia de coluna cintilante

20 ((5% → 50% de EtOAc em hexano) para se obter 5-bromo-2-iodo-3-metoxipiridina como um sólido branco amarelado (1,77 g, 78% de rendimento) m/z (%): 314,2 (100%, M⁺ + H).

5-Bromo-3-metóxi-2-(trifluorometil)piridina:

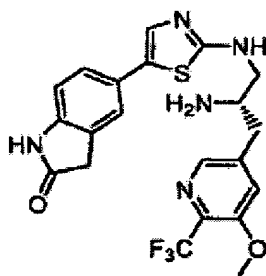
A um vaso selável foi adicionado dibromodifluorometano (1,9

g, 8,9 mmol), 5-bromo-2-iodo-3-metoxipiridina (0,56 g, 1,8 mmol), cobre (1,1 g, 18 mmol) e NMP (2 ml). A mistura global foi selada e aquecida até 100°C durante a noite. Depois de esfriar, a mistura global foi passada através de um caminho curto de Celite e a torta filtrada foi lavada com EtOAc (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e cloreto de sódio saturado e depois concentradas para dar o resíduo bruto. A purificação pela cromatografia de coluna cintilante (coluna curta, SiO₂, hexanos puro → 30% de EtOAc em hexanos) forneceu 5-bromo-3-metóxi-2-(trifluorometil)piridina (0,35 g, 77% de rendimento) como um óleo amarelo claro de m/z (%): 257,3 (100%, M⁺ + H).

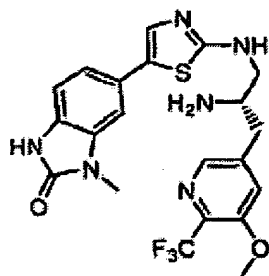
2-(terc-butoxicarbonil)-3-(5-metóxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de (S)-metila: Este intermediário foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Esquema 39 para o exemplo 170.

Exemplos 174-175: Os Exemplos 174-175 foram sintetizados em uma maneira análoga àquela descrito para o exemplo 173.

Exemplo 174, 5-(2((S)-2-amino-3-(5-metóxi-6-(trifluorometil) piridin-3-il) propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M + H) 464,1, encontrado 464,1.

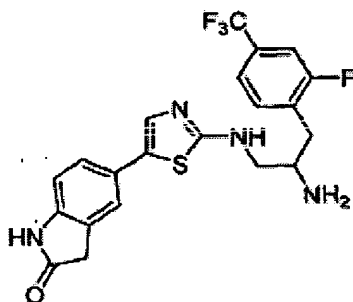


Exemplo 175, 6-(2-((S)-2-amina-3-(5-metóxi-6-(trifluorometil)-piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: Teórico (M + H) 479,1, encontrado 479,1.

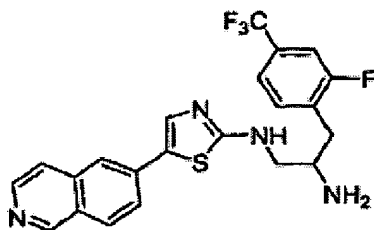


Exemplos 176-189: Os Exemplos 176-189 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 129. Os compostos opticamente puros foram separados a partir da mistura racêmica por um procedimento de HPLC preparativo quiral.

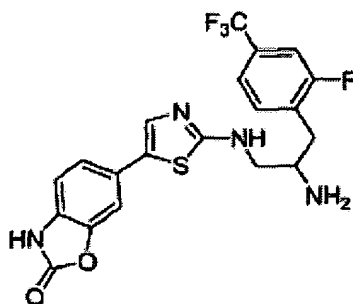
5 **Exemplo 176, 5-(2-(-2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil) propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** LCMS (M + H) 451 para $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 450,45.



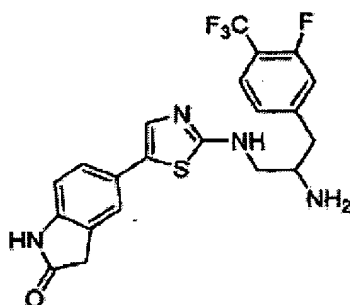
10 **Exemplo 177, N-(2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil) propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** LCMS (M + H) 447 para $C_{22}H_{18}F_4N_4S$ 446,46.



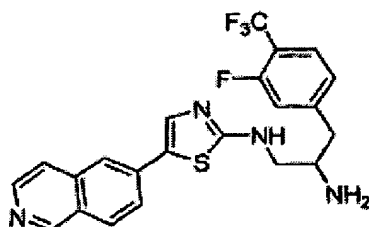
Exemplo 178, 6-(2-(-2-amino-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H) 453 para $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.



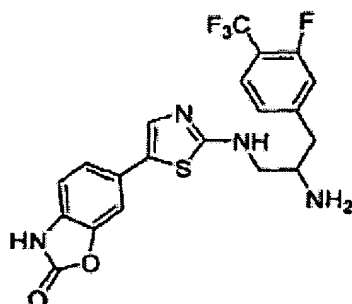
**Exemplo 179, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-
fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona:** LCMS (M + H) 451 para $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 450,45.



**Exemplo 180, N-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-
(trifluorometil)-fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina:** LCMS (M + H) 447 $C_{22}H_{16}F_4N_4S$ para 446,46.

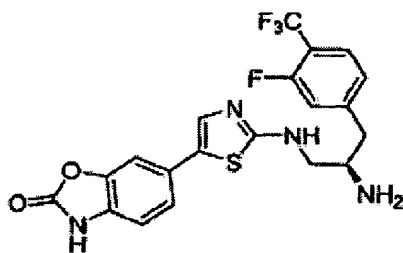


**Exemplo 181, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-
fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** LCMS (M + H) 453 $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ peso Mol.: 452,43.

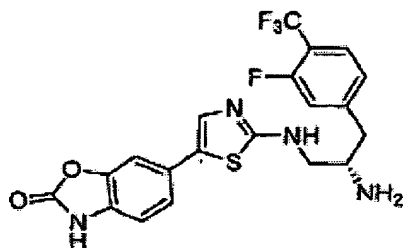


**Exemplo 182, 6-(2-((R)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluoro-
metil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** LCMS (M +

H) 453 $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.

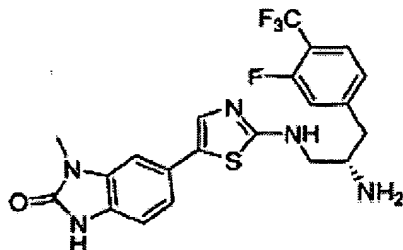


Exemplo 183, 6-(2-(benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H) 453 para $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.

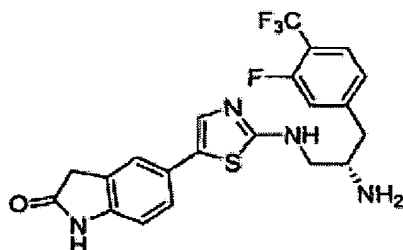


5

Exemplo 184, 6-(2-(4(S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)propilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H) 466 para $C_{21}H_{19}F_4N_4OS$ 465,47.

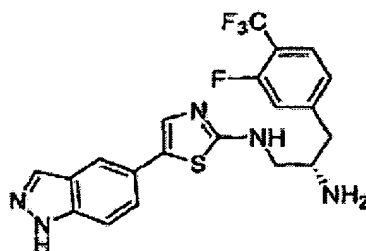


Exemplo 185, 5-(2((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: LCMS (M + H) 466 para $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 465,45.

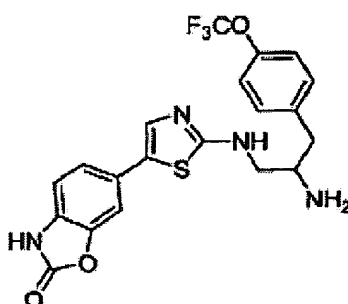


10

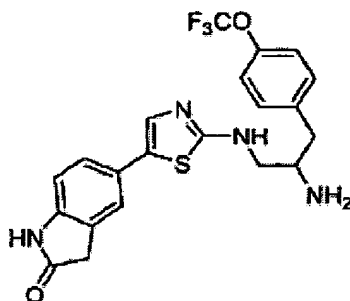
Exemplo 186, N-((S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil) propil)-5-(1H-indazol-5-il)thiazol-2-amina: LCMS (M + H) 436 para $C_{20}H_{17}F_4N_5S$ 435,44.



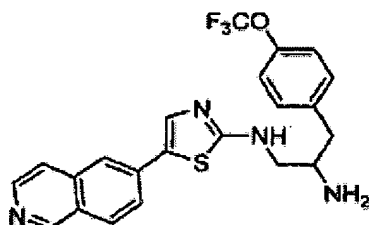
Exemplo 187, 6-(2-((2-amino-3-(4-(trifluorometóxi)fenil)-propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H) 451 para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_3S$ 450,43.



Exemplo 188, 5-(2-((2-amino-3-(4-(trifluorometóxi)fenil)-propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: LCMS (M + H) 449 para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 448,46.



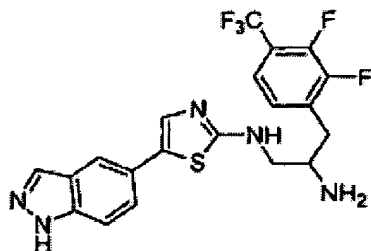
Exemplo 189, N-((2-amino-3-(4-(trifluorometóxi)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: LCMS (M + H) 445 para $C_{22}H_{19}F_3N_4OS$ 444,47.



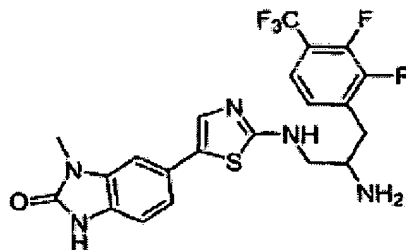
Exemplos 190 e 191: Exemplos 190 e 191 foram preparados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 129 usando 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído adquirida da Matrix Scientific como o

material de partida.

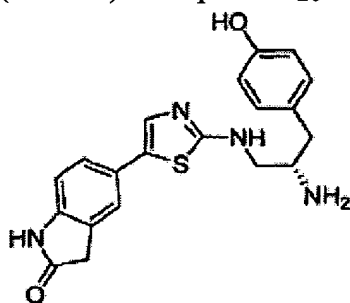
Exemplo 190, **N-(2-amino-3-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)-fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina:** LCMS (M + H) 454 para $C_{20}H_{16}F_5N_5S$ 453,43.



5 **Exemplo 191,** **6-(2-(2-amino-3-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)-fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** LCMS (M + H) 484 para $C_{21}H_{18}F_5N_5OS$ 483,46.

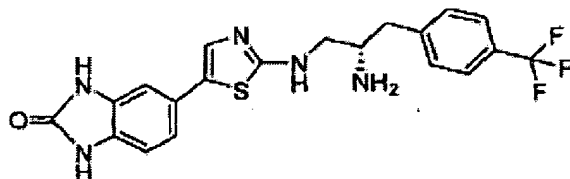


10 **Exemplo 192,** **5-(2((S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propil-amino)tiazol-5-il)indolin-2-ona:** Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 usando L-tirosina como o material de partida. LCMS (M + H) 381 para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ 380,46.



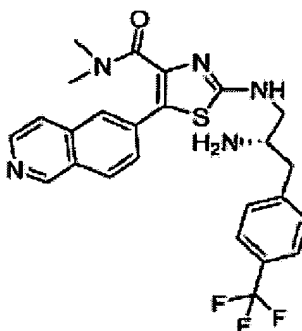
15 **Exemplo 193,** **5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)- fenil)-propilamino)tiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:** Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82. LCMS (M + H⁺) 434,5 caracterizado para $C_{20}H_{18}F_3N_5OS$; ¹H RMN (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,59 (b, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (m, 1H).

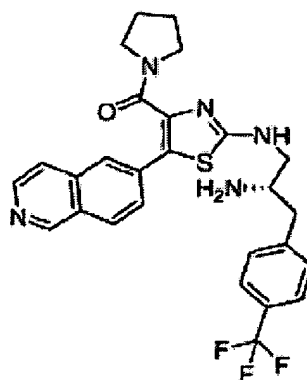


Exemplos 194 e 195: Os exemplos 194 e 195 foram sintetizados pela hidrolisação do intermediário protegido por Boc para o exemplo 117, 2-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propil)(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de metila e ligando-o com as aminas correspondentes usando EDC como o agente de ligação.

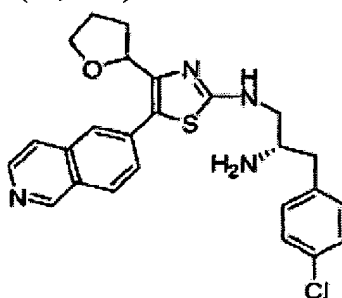
Exemplo 194, 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida: LCMS ($M + H^+$) 500,5 calculado para $C_{25}H_{24}F_3N_5OS$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,68 (m, 2H).



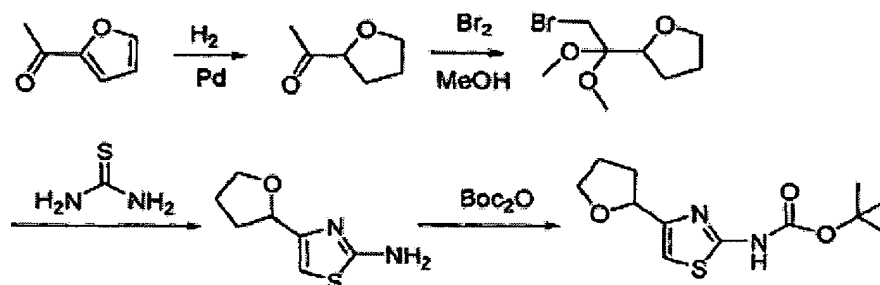
Exemplo 195, (2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona: LCMS ($M + H^+$) 526,5 calculado para $C_{27}H_{26}F_3N_5OS$; RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,75 (m, 4H).



Exemplo 196, N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-amina: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 81 usando 4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila como o intermediário chave que foi sintetizado como mostrado no Esquema 41. LCMS ($M + H^+$) 466,0 calculado para $C_{25}H_{25}ClN_4OS$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,815 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,105 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,165 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



Esquema 41



1-(Tetraidrofuran-2-Acetona:

2-Acetilfuran (25 g, 227 mmol) foi adicionado a uma garrafa agitadora de par. Éter (50 ml) e paládio em carbono ativado a 10% (0,20 ml,

23 mmol) foram depois adicionados seguidos por mais éter (75 ml). A reação foi conduzida no agitador de par de hidrogenação com pressão de gás de hidrogênio em aproximadamente 30 psi (207 kPa). O hidrogênio foi consumido rapidamente. A câmara foi continuamente reenchida com gás de hidrogênio a partir de uma célula de armazenagem. Depois de cerca de 5 horas, o consumo de gás de hidrogênio parou. Depois da filtração através de uma almofada de Celite e remoção do éter sob pressão reduzida, o composto desejado 1-(tetraidrofuran-2-il)etanona foi obtido (26 g, 100% de rendimento).

10 *4-Tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-amina:*

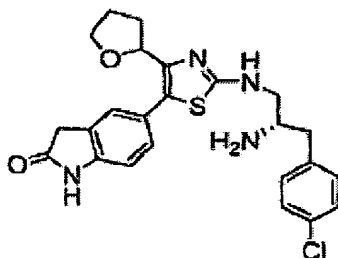
A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado 1-(tetraidrofuran-2-il)etanona (20 g, 175 mmol) e MeOH anidro (100 ml). A mistura resultante foi depois agitada em um banho de gelo a 0°C por 15 minutos. Br₂ foi adicionado (9,0 ml, 175 mmol) às gotas por intermédio de um funil de adição. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada em um banho de gelo por 20 minutos e depois agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A esta mistura de reação foi adicionada tiouréia (9,1 ml, 167 mmol). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 2 horas. Depois da remoção do solvente sob uma pressão reduzida, o resíduo remanescente foi absorvido em um tampão de gel de sílica e purificado usando uma coluna de gel de sílica pré aquecida Redi-sep® (4 g), eluindo com 0% até 10% de gradiente de MeOH com DCM para produzir o produto bruto. (23 g).

4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-ilcarbamato terc-butila:

O composto do título foi preparado tratando-se 4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-amina com dicarbonato de di-terc-butila em dioxano e piridina na temperatura ambiente por 18 horas.

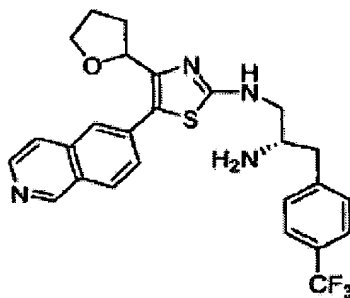
Exemplo 197, 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propil-amino)-4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo

196. LCMS ($M + H^+$) 466,0 calculado para $C_{24}H_{25}ClN_4O_2S$; RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,45 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,02 (m, 4H).



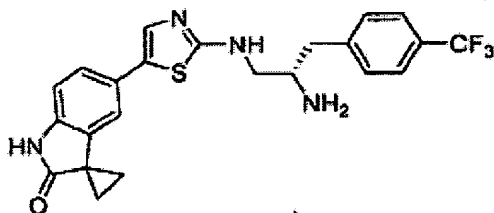
5 **Exemplo 198, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(tetraidrofuran-2-il)tiazol-2-amina:** O

composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 196. LCMS ($M + H^+$) 499,5 calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_S$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,165 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



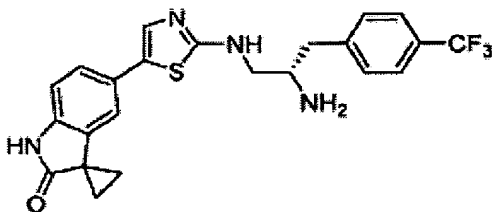
Exemplos 199 e 200: os exemplos 199 e 200 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82 e exemplo 92 usando 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'h)-ona para ligar com o intermediário de bromotiazol correspondente. 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclo-propano-1,3'-indol]-2'(1'h)-ona foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no esquema 1 usando 5'-bromo-spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1h)-ona como o material de partida para reação com

bis(pinacolato)diboro. 5'-bromo-spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'h)-ona foi preparado usando um procedimento similar ao procedimento de literatura descrito por Robertson em J. Med. Chem., 30(5), 828 (1987).



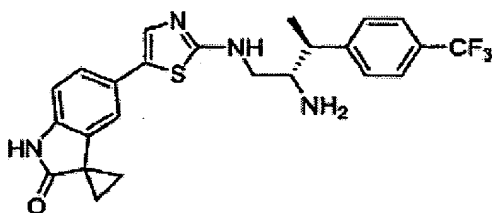
Exemplo 199, 5'-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propilamino)thiazol-5-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1H)-ona:

LCMS ($M + H^+$) 459 para $C_{23}H_{21}F_3N_4OS$ 458,5; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,66 (s, 4H) 2,73 (dd, $J = 13,55, 7,53$ Hz, 1H) 2,98 (dd, $J = 13,30, 5,27$ Hz, 1H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 3,34 - 3,42 (m, 2H) 6,95 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,22 - 7,26 (m, 2H) 7,46 (d, $J = 7,53$ Hz, 2H) 7,62 (s, 2H) (m, 2H).



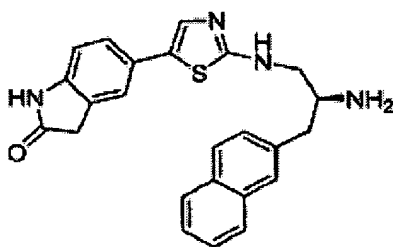
Exemplo 200, 5'-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)-fenil)butilamino)thiazol-5-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1H)-ona:

LCMS ($M + H^+$) 473 para $C_{24}H_{23}F_3N_4OS$ 472,5. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,39 (d, $J = 7,04$ Hz, 3H) 1,66 (s, 4H) 2,92 - 3,00 (m, 1H) 3,20 - 3,27 (m, 2H) 3,51 - 3,58 (m, 1H) 6,95 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H) 7,05 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H) 7,23 - 7,26 (m, 2H) 7,50 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 7,65 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

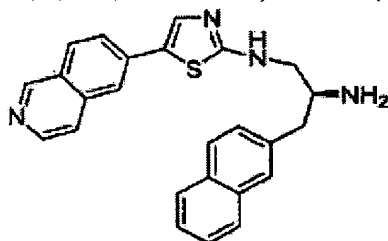


Exemplos 201 a 204: Os exemplos de 201 a 204 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82.

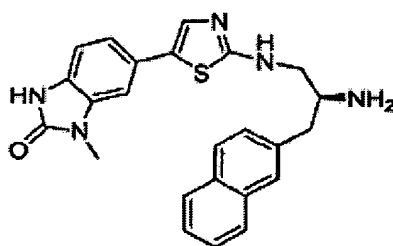
Exemplo 201, 5-(2((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil-amino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: LCMS (M + H), 415,0 para $C_{24}H_{22}N_4OS$ 414,5. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 - 7,84 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,68 (bs, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 7,6, 12,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 4,9, 13,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, J 8,6, 13,5 Hz, 1H).



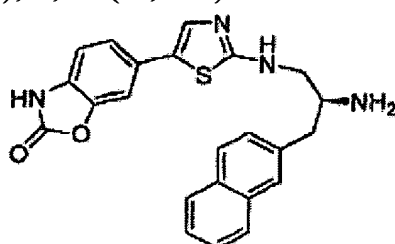
Exemplo 202, N-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil)-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: LCMS (M + H), 411,0 para $C_{25}H_{22}N_4S$ 410,5. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 6,10 (bs, 1H), 3,56 (dd, J = 4,0, 12,6 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 5,1, 13,5 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 8,4, 13,5 Hz, 1H).



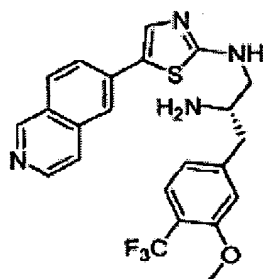
Exemplo 203, 6-(2((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil-amino)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H), 430,0 para $C_{24}H_{23}N_5OS$ 429,5. RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 10,97 (s, 1H), 8,24 (bs, 2H), 7,91 - 8,00 (m, 4H), 7,53 - 7,60 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).



Exemplo 204, 6-(2-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propil-amino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: LCMS (M + H), 417,0
 $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ 416,5. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,80 - 7,90 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H),
 5 3,15 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,73 (m, 1H).



Exemplo 205, N-((S)-2-amino-3-(3-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 170 no Esquema 39 usando 4-bromo-2-metóxi-1-(trifluorometil)benzeno como o
 10 material de partida ao invés do 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina. 4-Bromo-2-metóxi-1-(trifluorometil)benzeno foi preparado como descrito no procedimento seguinte. LCMS (M + H), 459 para $C_{23}H_{21}F_3N_4OS$ 458,5.



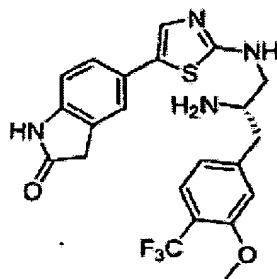
4-Bromo-2-metóxi-1-(trifluorometil)benzeno:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 4-bromo-2-fluoro-1(trifluorometil)benzeno (12 ml, 50 mmol) e DMF (4,0 ml, 50 mmol). A solução foi agitada a 0°C e tratada com metóxido de sódio (4 g, 75 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30

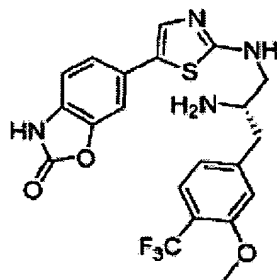
minutos e 60°C por 2 horas. A suspensão leitosa resultante foi extinguida com gelo a 0°C e a camada aquosa separada foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado (1 x 25 ml), secadas em Na₂SO₄ e concentradas para dar o resíduo
 5 bruto o qual foi purificado com cromatografia de coluna cintilante ((5% → 20% de EtOAc em hexano) para fornecer 4-bromo-2-metóxi-1-(trifluorometil)benzeno (5,80 g, 46% de rendimento) como um óleo amarelo claro. m/z (%): 256,1,2 (100%, M⁺+H).

Exemplos 206 e 207: Os exemplos 206 e 207 foram
 10 sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 173 por intermédio de uma reação de ligação entre o intermediário de bromotiazol correspondente e o ácido borônico ou ésteres.

Exemplo 206, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: LCMS (M + H), 463 para
 15 C₂₂H₂₁F₃N₄O₂S 462,4.

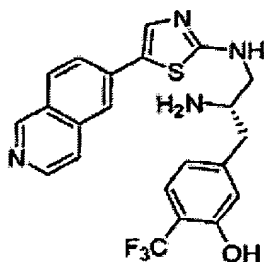


Exemplo 207, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M + H) 465,1, encontrado 465,1.



Exemplo 208, 5-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-ilamino)propil)-2-(trifluorometil)fenol: O composto do título foi preparado
 20

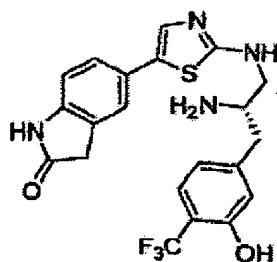
tratando-se o Exemplo 205 com tribrometo de boro como descrito no procedimento seguinte. LCMS (M + H), 445,0 para C₂₂H₁₉F₃N₄OS 444,4.



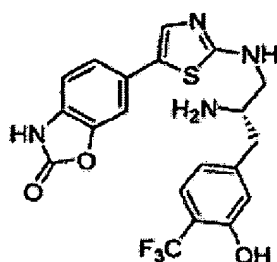
A um frasco de fundo redondo de 50 ml foi adicionado DCM anidro (25 ml, 383 mmol) e N-((S)-2-amino-3-(3-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(isoquinolin-7-il)tiazol-2-amina (0,040 g, 0,086 mmol). A suspensão foi agitada a -78°C e tratada às gotas por intermédio de seringa com tribrometo de boro (0,082 ml, 0,86 mmol). A solução foi agitada a -78°C por 1 hora e aquecida até -12°C e agitada por 1 hora e depois agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A reação foi extinta com NaHCO₃ e éter e a camada aquosa separada foi extraída com éter (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secadas em Na₂SO₄ e concentradas para dar o resíduo bruto o qual foi purificado com cromatografia de coluna cintilante ((5% → 20% de MeOH em DCM) para obter o produto desejado como um sólido branco amarelado de 5-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-7-il)tiazol-2-ilamino)propil)-2-(trifluorometil)fenol (0,018 g, 46% de rendimento). m/z (%): 445,4 (100%, M⁺ + H).

Exemplos 209 e 210: os exemplos 209 e 210 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 208.

Exemplo 209, 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M + H) 449,1 encontrado 449,1.

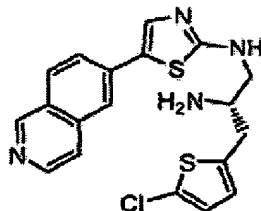


Exemplo 210, 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-hidróxi-4-(trifluorometilfenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazo1-2(3H)-ona: Teórico (M + H) 451,1 encontrado 451,1.

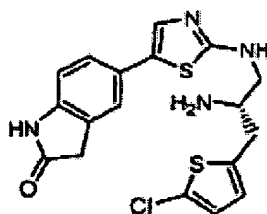


Exemplos 211 e 213: Exemplos 211 e 213 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82.

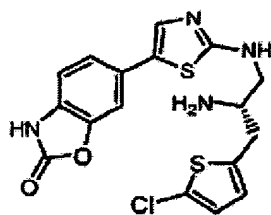
Exemplo 211, N-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-amina: Teórico (M + H) 401,1 encontrado 401,1.



Exemplo 212, 5-(2-((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: Teórico (M + H) 405,1 encontrado 405,1.

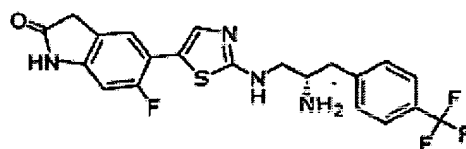


Exemplo 213, 6-(2((S)-2-amino-3-(5-clorotiafen-2-il)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: Teórico (M + H) 407,1 encontrado 407,1.

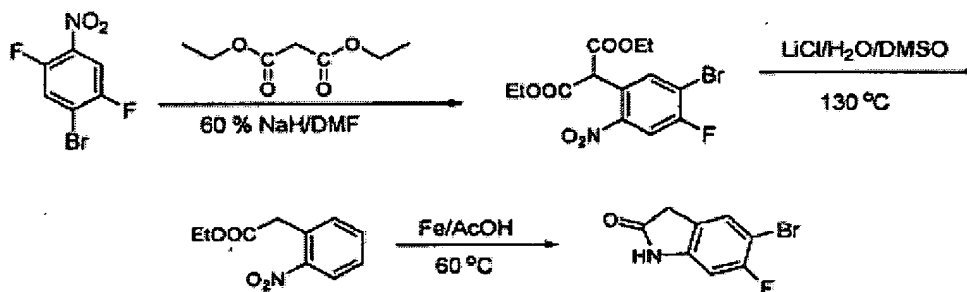


Exemplo 214, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)-

fenil)propilamino)tiazol-5-il)-6-fluoroindolin-2-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar como o Exemplo 199. O material de partida, 5-bromo-6-fluoroindolin-2-ona, foi sintetizado como mostrado no Esquema 42. MS m/z: 451 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,04 - 3,17 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 3H), 3,68 (d, J = 3,72 Hz, 1H), 3,82 (tt, J = 7,21, 3,45 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,96 Hz, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 2H).



Esquema 42



10 **2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietila:**

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado hidreto de sódio; dispersão a 60% em óleo mineral (2,3 g, 58 mmol) e 70 ml de DMF a 0°C. Éster dietílico do ácido malônico (7 ml, 44 mmol) foi depois adicionado às gotas. Depois de 30 minutos, 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzeno (7 g, 29 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. 50 ml de água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi depois extraída duas vezes com 70 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentrada para dar o produto bruto.

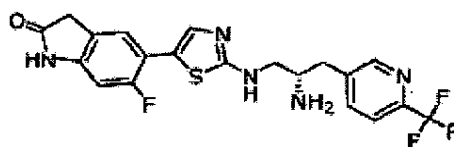
2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila:

50 ml de DMSO, 10 g LiCl e 1 ml de água foram adicionados ao produto bruto da reação acima. A mistura de reação foi aquecida até 130°C por 4 horas. A reação foi depois esfriada até a temperatura ambiente. 70 ml de água foram adicionados e a mistura foi extraída duas vezes com 70 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram concentradas e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 10% de EtOAc/hexano para dar 2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila (5,5 g, 61% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (dq, J = 7,28, 7,11 Hz, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,03 Hz, 1H).

5-Bromo-6-fluoroindolin-2-ona:

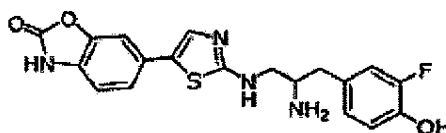
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 2-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila (5,2 g, 17 mmol), ferro (4,7 g, 85 mmol) e 50 ml de AcOH. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 1 hora. A mistura de reação foi depois concentrada, dissolvida em 100 ml de EtOAc, filtrada e lavada com 50 ml uma solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc/hexano para dar 5-bromo-6-fluoroindolin-2-ona (3,4 g, 87% de rendimento) como um sólido branco. MS m/z: 230 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,49 - 3,54 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,65 Hz, 1H).

Exemplo 215, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-6-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 214. MS m/z: 452 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,09 - 3,26 (m, 2H), 3,49 - 3,62 (m, 3H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,91 (qd, J = 7,04, 4,30 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,95 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,02, 1,57 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

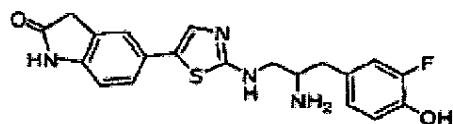


Exemplo 216, 6-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4- hidroxifenil)-propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: A um frasco de fundo redondo de 25 ml foi adicionado 6-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-

metoxifenil)propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Exemplo 129) (60 mg, 145 μ mol) e 3 ml de DCM. A solução foi esfriada até -78°C e tratada às gotas com tribrometo de boro, 1,0 M em DCM (497 μ l, 2895 μ mol) por intermédio de uma seringa. A solução foi agitada a -78°C por 1 hora e depois deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e 2 ml de MeOH foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi purificada pela LC preparativa para dar 6-(2-(2-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-propilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (20 mg, 35% de rendimento). MS m/z: 401 (M + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,62 - 3,71 (m, 2H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,02, 1,57 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,37 Hz, 1H).

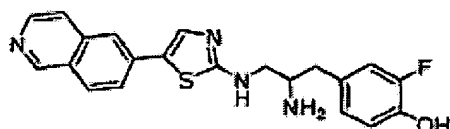


Exemplo 217, 5-(2-(2-Amino-3-(3-fluoro-4- hidroxifenil)-propilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento como para o exemplo 216 usando o Exemplo 130 como o material de partida. MS m/z: 399 (M + 1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 6,88 - 6,97 (m, 3H), 7,06 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).

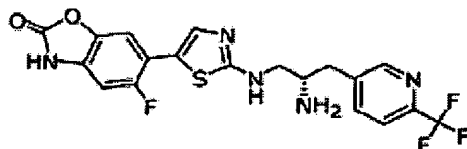


Exemplo 218, 4-(2-Amino-3-(5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-

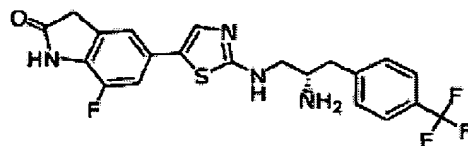
ilamino)propil)-2-fluorofenol: O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento como para o exemplo 216 usando o Exemplo 131 como o material de partida. MS m/z: 395 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,88 - 3,00 (m, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 7,08 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 - 8,29 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H).



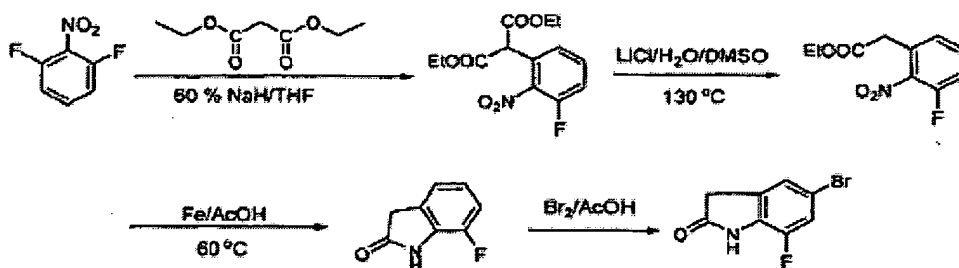
Exemplo 219, 6-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-5-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 214. MS m/z: 454 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,68 - 3,72 (m, 1H), 3,89 (tt, J = 7,07, 3,59 Hz, 1H), 6,97 - 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,12, 1,66 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,76 Hz, 1H).



Exemplo 220, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)thiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 214. A 5-bromo-7-fluoroindolin-2-ona de partida foi preparada como mostrado no Esquema 43. MS m/z: 451 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,06 (d, J = 7,24 Hz, 1 H), 3,10 - 3,16 (m, 1H), 3,47 - 3,66 (m, 4H), 3,78 (br s, 1H), 7,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 2H).



Esquema 43

*2-(3-fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietila:*

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado hidreto de sódio, dispersão a 60% em óleo mineral (2,5 g, 62 mmol) e 50 ml de THF a 0°C. Éster dietílico do ácido malônico (5,2 ml, 35 mmol) foi depois adicionado às gotas. Depois de 30 minutos, 1,3- difluoro-2-nitrobenzeno (5000 mg, 31 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. 50 ml de água foram depois adicionados lentamente à mistura de reação e a mistura de reação foi extraída duas vezes com 70 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentrada para dar o composto do título como um produto bruto.

2-(3-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila:

50 ml de DMSO, 5 g LiCl e 1 ml de água foi adicionado ao produto bruto da reação acima. A mistura de reação foi aquecida a 130°C por 4 horas. A mistura de reação foi depois esfriada até a temperatura ambiente. 100 ml de água foram adicionados e a mistura foi extraída duas vezes com 100 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram concentradas e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 20% de EtOAc/hexano para dar 2-(3-fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila (3,5 g, 49% de rendimento). MS m/z: 228 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (dt, J = 10,07, 7,09 Hz, 3H), 4,17 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 2H), 7,48 (td, J = 8,12, 5,28 Hz, 1H).

7-Fluoroindolin-2-ona:

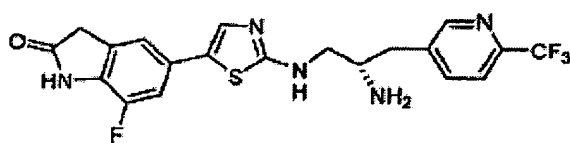
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado 2-(3-

fluoro-2-nitrofenil)acetato de etila (3,1 g, 14 mmol), ferro (3,8 g, 68 mmol) e 50 ml de AcOH. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e dissolvida em 100 ml de EtOAc, filtrada e lavada com 50 ml de uma solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica
 5 foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc/hexano para dar 7-fluoroindolin-2-ona (1,2 g, 58% de rendimento) como um sólido branco. MS m/z: 152 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,58 (s, 2H), 6,94 - 7,04 (m, 3H).

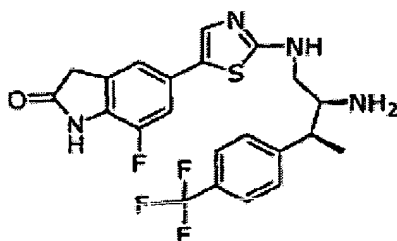
5-Bromo-7-fluoroindolin-2-ona:

10 7-Fluoroindolin-2-ona (800 mg, 5293 μmol) foi coletado em 30 ml água em ebulição. Br₂ (273 μl, 5293 μmol) e KBr (1260 mg, 10586 μmol) foram adicionados às gotas em 5 ml de água em 10 minutos. Um precipitado branco começou a se formar conforme a solução foi adicionada. A mistura foi agitada por 20 minutos. A mistura foi depois resfriada em um
 15 banho de gelo por 30 minutos, lavada com 30 ml de uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída duas vezes com 50 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram concentradas e purificadas com cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com 0 a 35% de EtOAc/hexano para dar 5-bromo-7-fluoroindolin-2-ona (913 mg, 75% de rendimento). MS m/z: 230 (M + 1). ¹H
 20 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,58 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 10,07, 0,88 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H).

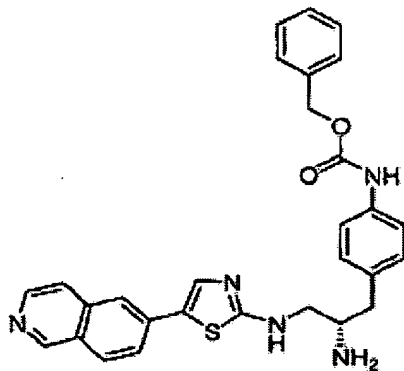
Exemplo 221, 5-(2-((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de acordo com a um procedimento similar àquele descrito
 25 no Exemplo 220. MS m/z: 452 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,24 - 3,06 (m, 1 H), 3,58 - 3,48 (m, 1 H), 3,62 (s, 2H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 7,22 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1 H).



Exemplo 222, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de acordo com a um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 220. MS m/z: 465 (M + 1). RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,49 (d, J = 7,04 Hz, 3H), 3,18 - 3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,76 (ddd, J = 9,00, 6,36, 2,64 Hz, 1H), 3,84 - 3,87 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 10,96 Hz, 1H), 7,21 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,22 Hz, 2H).

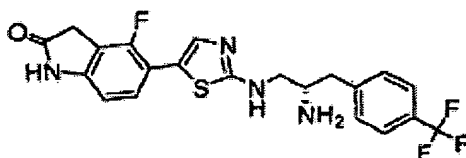


Exemplo 223, 4-((S)-2-amino-3-(5-(isoquinolin-6-il)thiazol-2-ilamino)propil)fenilcarbamato de benzila: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 82. MS m/z: 510 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,93 - 2,99 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 5H), 7,47 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,96 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 8,18 - 8,22 (m, 1H), 8,24 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,65 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

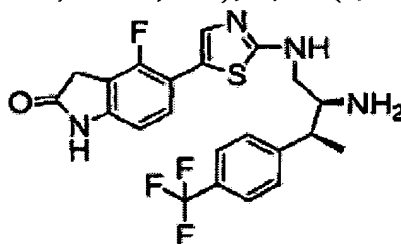


Exemplo 224, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-butilamino)thiazol-5-il)-7-fluoroindolin-2-ona:

propilamino)tiazol-5-il)-4-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de acordo com um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 220, partindo de 1,2-difluoro-3-nitrobenzeno comercialmente disponível. MS m/z: 451 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,05 - 3,17 (m, 2H), 3,49 - 3,68 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 7,28, 3,76 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,03 Hz, 2H).



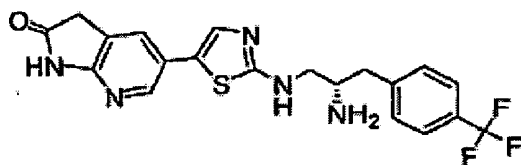
Exemplo 225, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)-4-fluoroindolin-2-ona: O composto do título foi preparado de acordo com um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 220, partindo de 1,2-difluoro-3-nitrobenzeno comercialmente disponível. MS m/z: 465 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 14,56, 2,01 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 8,41 (s, 1 H).



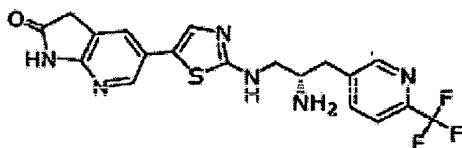
Exemplos 226 a 228: Os exemplos de 226 a 228 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 199 usando 5-bromo-1H-pirrolopiridin-2(3H)-ona comercialmente disponível para fabricar o éster borônico correspondente como o intermediário.

Exemplo 226, 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-1H-pirrolopiridin-2(3H)-ona: MS m/z: 434 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,05 - 3,18 (m, 2H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 3H), 3,80 - 3,87 (m, J = 10,78, 7,12, 3,81, 3,52 Hz, 1H),

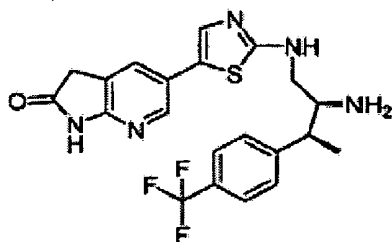
7,39 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 8,13 (d, $J = 2,15$ Hz, 1H).



Exemplo 227, 5-(2((S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)thiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-bipiridin-2(3H)-ona: MS m/z : 435 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,18 - 3,23 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,91 (qd, $J = 7,04, 4,11$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,02, 1,76$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,15$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H).

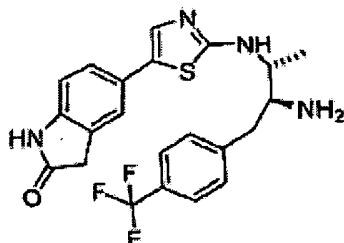


Exemplo 228, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)-1H-pirrolopiridin-2(3H)-ona: MS m/z : 448 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,45 - 1,52 (m, 3H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 3,61 - 3,89 (m, 6H), 7,39 - 7,59 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

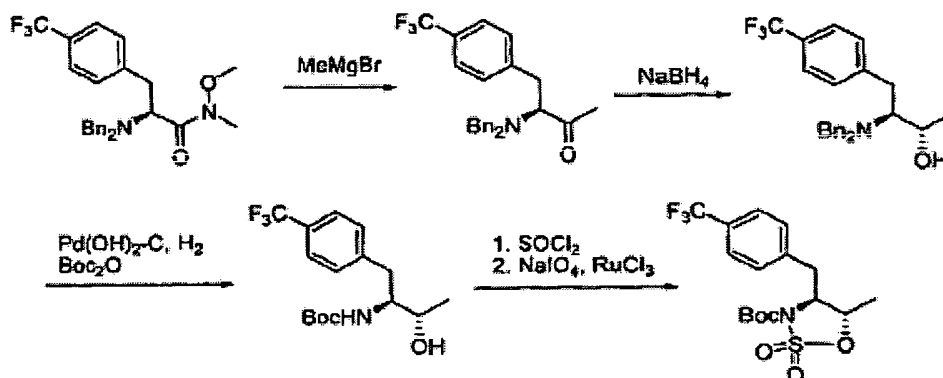


Exemplo 229, 5-(2-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi preparado usando sulfamidato cíclico do (2S, 3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 36. O intermediário de sulfamidato cíclico de (2S, 3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il-carbamato de terc-

butila foi sintetizado como mostrado no Esquema 44. HRMS 447,14504 ($M + H$) calculado para $C_{22}H_{21}F_3N_4OS$ 447,14609. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,31 (d, $J = 6,46$ Hz, 3H) 2,60 (dd, $J = 13,50, 9,59$ Hz, 1H) 2,96 (dd, $J = 13,50, 4,30$ Hz, 1H) 3,25 (ddd, $J = 9,19, 4,50, 4,30$ Hz, 1H) 3,55 (s, 2H) 3,74 (s, 1H) 6,83 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,24 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,34 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J = 8,22$ Hz, 3H) 8,27 (s, 1H).



Esquema 44



(S)-3-Dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona:

A um frasco de fundo redondo de 250 ml contendo (*S*)-2-(dibenzilamino)-N-metóxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propanamida (10,49 g, 23,0 mmol) foi adicionado THF (200 ml) e o frasco foi esfriado até 0°C. Brometo de metilmagnésio (3,16 M em éter, 12,7 ml, 40,2 mmol) foi adicionado às gotas em 10 minutos. Depois de 2 horas, brometo de metilmagnésio adicional, 3,16 em éter (12,7 ml, 40,2 mmol) foi adicionado às gotas em 10 minutos. Depois de 1 hora, a mistura foi vertida em cloreto de amônio - gelo (200 ml), lavada com salmoura (100 ml), secada em sulfato de sódio e armazenada a -20°C por 15 horas. Cristais semelhantes a placa formaram-se na manhã seguinte. A mistura foi decantada a partir de sulfato de sódio e evaporada para fornecer um óleo amarelo que cristalizou no

congelador durante o final de semana. O sódio foi triturado com hexano e resfriado a -20°C antes da filtração. O produto foi obtido como um sólido cristalino branco. O filtrado amarelo foi absorvida em gel de sílica e purificado pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré

5 empacotada Redi-Sep® (330 g), eluindo com um gradiente de 0% a 70% de EtOAc em hexano para fornecer o produto adicional como um óleo que cristalizou sob alto vácuo. os dois lotes foram combinados para fornecer (S)-3-(dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona (8,09 g, 85,6% de rendimento) como um sólido branco. LCMS (ES+)

10 $m/z = 412,3$ (M + H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,13 (s, 3H) 2,93 (dd, $J = 13,30, 3,52$ Hz, 2H) 3,21 (dd, $J = 13,30, 9,39$ Hz, 1H) 3,50 - 3,60 (m, 3H) 3,82 (d, $J = 13,69$ Hz, 2H) 7,19 - 7,30 (m, 4H) 7,30 - 7,35 (m, 8H) 7,46 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

(2S,3S)-3-Dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol:

15 A (S)-3-(dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona (8,00 g, 19,4 mmol) em um frasco de fundo redondo de 1 litro foi adicionado MeOH (106 ml) e THF (35 ml). A mistura foi esfriada até -20°C em um banho de gelo seco/acetona e boroidreto de sódio (1,54 g, 40,8 mmol) foi adicionado. Depois de 50 minutos, salmoura (200 ml) foi adicionada e a

20 mistura foi extraída com éter (2 x 200 ml). O éter foi lavado com salmoura (50 ml), secado em sulfato de sódio e evaporado para fornecer uma mistura aquosa/oleosa. A mistura foi coletada em EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (50 ml) e a salmoura foi retro-extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e

25 evaporadas até um óleo incolor. O óleo foi coletado em hexano e um precipitado branco rapidamente formou-se. O precipitado foi dissolvido em hexano quente e deixado repousar na temperatura ambiente. Agulhas formaram-se lentamente e o frasco foi esfriado a -20°C por 16 horas. O sólido foi recuperado pela filtração através de um funil de vidro sinterizado médio.

O filtrado foi evaporado e 1,4 g de óleo incolor foi recuperado. O óleo foi dissolvido em 6 ml de hexano e esfriado a -20°C. Depois de 6 horas, o hexano foi decantado e o sódio branco foi colocado sob um alto vácuo. As duas colheitas foram combinadas para fornecer (2S,3S)-3-(dibenzilamino)-4-(4-

5 (trifluorometil)fenil)butan-2-ol (7,30 g, 90,8% de rendimento) como um sólido cristalino branco. LCMS (ES+) m/z = 414,3; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (d, J = 6,06 Hz, 3H) 2,67 - 2,75 (m, 1H) 2,76 - 2,88 (m, 1H) 3,15 (dd, J = 14,28, 5,67 Hz, 1H) 3,38 (d, J = 13,30 Hz, 2H) 3,70 - 3,81 (m, 1H) 3,94 (d, J = 13,30 Hz, 2H) 4,13 (s, 1H) 7,16 - 7,35 (m, 12H) 7,57 (d,

10 J = 7,83 Hz, 2H).

(2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il-carbamato de terc-butila:

A um frasco de 1 litro contendo (2S,3S)-3-(dibenzilamino)-4-

(4- -(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (7,30 g, 18 mmol), foi adicionado

15 hidróxido de paládio, 20% de pd (base seca) em carbono, úmido, tipo degussa e101 ne/w (1,2 g, 1,8 mmol) e MeOH (200 ml). O frasco foi purgado com um balão de hidrogênio e depois agitado sob um balão de hidrogênio. Depois de 3 horas, o hidrogênio foi purgado com uma corrente de nitrogênio e di-t-butildicarbonato (7,7 g, 35 mmol) e DMAP (0,22 g, 1,8 mmol) foram

20 adicionados. Depois de 4 horas, a mistura foi filtrada através de Celite e um funil de vidro sinterizado médio para fornecer um filtrado claro incolor. O filtrado foi evaporado fornecendo um sólido amarelo claro. O sódio foi triturado com hexano em ebulição e deixado esfriar até a temperatura ambiente antes de ser colocado no congelador a -20°C. Depois de 22 horas, o

25 sólido foi recuperado pela filtração através de um funil de vidro sinterizado médio para fornecer (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il-carbamato de terc-butila (5,23 g, 89% de rendimento) como um sólido amorfo branco. LCMS (ES+) m/z = 234,2 (M-Boc); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, J = 6,26 Hz, 3H) 1,26 (s, 9H) 2,61 - 2,71 (m, 1H) 3,55 - 3,68

(m, 2H) 4,64 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H) 6,45 (d, $J = 9,19$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

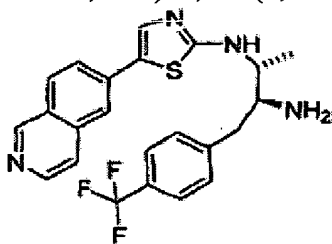
Sulfamidato cíclico de (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluoro-metil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila:

- 5 Uma solução de (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (2,00 g, 6,0 mmol) em 25 ml DCM e 25 ml de ACN foi adicionado às gotas em 30 minutos pelo funil de adição a uma solução de cloreto de tionila (1,1 ml, 15 mmol) em 25 ml DCM a -60°C . Depois um adicional de 30 minutos, piridina (2,4 ml, 30 mmol) foi adicionada
- 10 e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em 15 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi lavado com água (100 ml) e EtOAc (200 ml) em um funil de separação. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura /bicarbonato (1:1, 100 ml), secadas em sulfato de sódio, absorvidas em um tampão de gel de sílica e purificadas pela cromatografia através de
- 15 uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0% até 60% de EtOAc em hexano, para fornecer uma mistura diastereomérica de sulfamidita cíclica de (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,53 g, 67% de rendimento) como um óleo incolor que foi usado sem outra purificação.
- 20 LCMS (ES+) $m/z = 324,1$ (M-tBu). A um frasco de 1 litro contendo uma mistura diastereomérica de sulfamidita cíclica de (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,53 g, 4,03 mmol) em 22 ml de ACN e 3 ml de EtOAc foi adicionado periodato de sódio (0,949 g, 4,44 mmol) em 11 ml de água e tricloreto de rutênio hidratado (9,09 mg, 0,0403 mmol).
- 25 Depois de 1 hora, a mistura foi evaporada e o resíduo foi absorvido em 1:1 EtOAc:salmoura (200 ml). A camada aquosa foi extraída mais uma vez com EA (100 ml) e as camadas orgânicas foram secadas em sulfato de sódio e evaporadas para fornecer sulfamidato cíclico de (2S,3S)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,51 g,

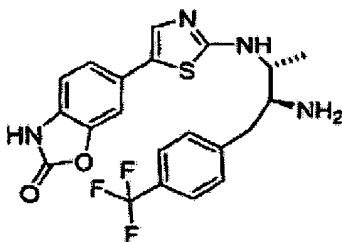
94,7% de rendimento) como um sólido branco. LCMS (ES+) $m/z = 340,1$ (M-tBu); RMN 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (d, $J = 6,65$ Hz, 3H) 1,53 (s, 9H) 3,05 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H) 3,36 - 3,43 (m, 1H) 4,21 - 4,27 (m, 1H) 4,61 (dd, $J = 6,46, 2,93$ Hz, 1H) 7,36 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,61 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).

5 **Exemplos 230 a 232:** Os exemplos 230 a 232 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 229.

10 **Exemplo 230, N-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** 1H HRMS 443,15099 (M + H) calculado para $C_{23}H_{21}F_3N_4S$ 443,15118. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,46$ Hz, 3H) 2,63 (dd, $J = 13,40, 9,68$ Hz, 1H) 2,97 (dd, $J = 13,60, 4,40$ Hz, 1H) 3,27 (ddd, $J = 9,19, 4,50, 4,30$ Hz, 1H) 3,81 (dt, $J = 10,37, 6,55$ Hz, 1H) 7,35 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,54 - 7,73 (m, 6H) 7,90 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H) 8,49 (d, $J = 5,67$ Hz, 1H) 9,16 (s, 1H).

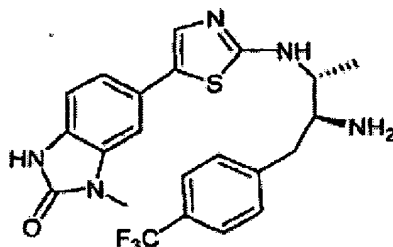


15 **Exemplo 231, 6-(2-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:** HRMS 449,12536 (M + H) calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 449,12536. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (d, $J = 6,65$ Hz, 3H) 2,57 - 2,63 (m, 1H) 2,94 - 3,00 (m, 1H) 3,22 - 3,26 (m, 1H) 3,82 - 3,90 (m, 1H) 6,98 (d, 1H) 7,17 (dd, $J = 8,22, 1,57$ Hz, 1H) 7,24 (d, $J = 1,37$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H).

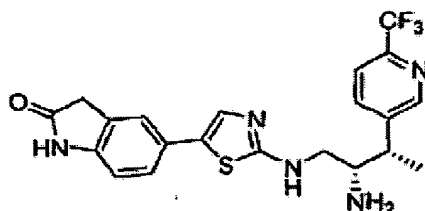


20 **Exemplo 232, 6-(2-((2R,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1Hbenzo[d]imidazol-**

2(3H)-ona: MS m/z: 462 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,38 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,97 (dd, J = 14,31, 8,78 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 14,56, 6,02 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,84 - 3,88 (m, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,03 Hz, 2H).

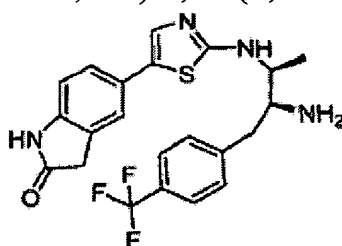


Exemplo 233, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)butilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 109 usando ácido (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico ao invés do ácido (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrílico como o material de partida como mostrado no Esquema 27. LCMS (M + H) 448 calculado para C₂₁ H₂₁F₃N₅OS 448,14. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,65 (d, J = 1,61 Hz, 1H) 7,99 (dd, J = 8,04, 1,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 8,18 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 1,61 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J = 8,11, 1,83 Hz, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,04 Hz, 1H) 3,48 - 3,58 (m, 1H) 3,35 (s, 2H, parcialmente obscurecido) 3,20 - 3,26 (m, 1H) 3,00 - 3,11 (m, 1H) 1,93 (s, 1H) 1,43 (d, J = 7,16 Hz, 3H) os prótons de NH são obscurecido nos picos de solvente.

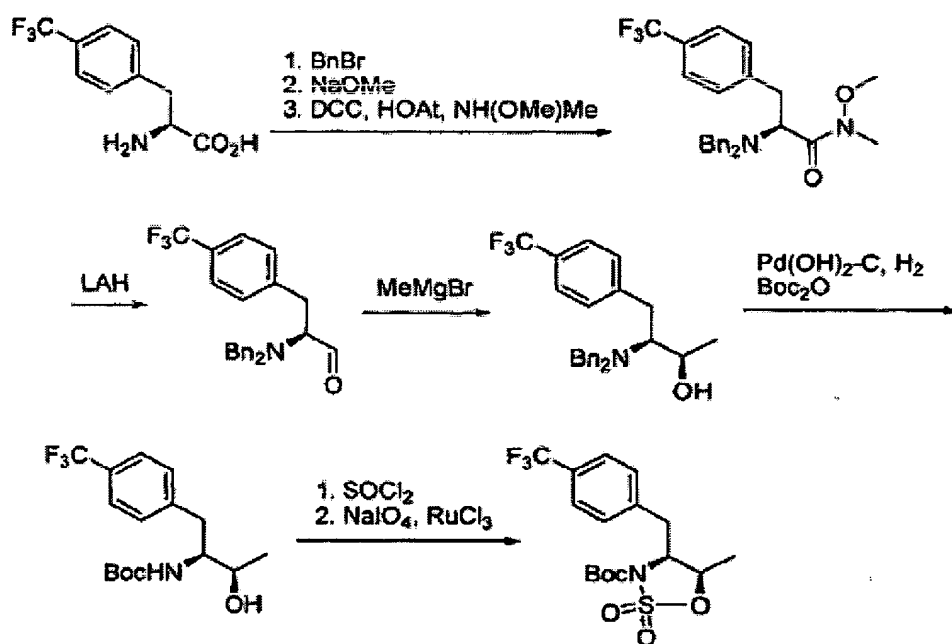


Exemplo 234, 5-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi preparado usando sulfamidato cíclico de (2S, 3R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila de acordo com procedimento descrito no Exemplo 36. O sulfamidato cíclico (2S, 3R)-3-

hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila foi sintetizado como mostrado no Esquema 45. HRMS 447,14636 (M + H) calculado para C₂₂H₂₁F₃N₄OS 447,14609. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 - 1,35 (m, 3H) 2,71 (dd, J = 13,60, 8,90 Hz, 1H) 2,98 (dd, J = 13,50, 5,28 Hz, 1H) 3,22 (ddd, J = 8,75, 5,33, 3,13 Hz, 1H) 3,54 (s, 3H) 3,66 - 3,72 (m, J = 6,50, 6,50, 6,36, 2,93 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,02 Hz, 1H) 7,21 - 7,26 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,32 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,57 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 8,42 (s, 1H).



Esquema 45



(S)-2-(Dibenzilamino)-N-metóxi-N-metil-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)

10 propanamida:

A um frasco de fundo redondo de 1 litro foi adicionado ácido (S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propiónico (20,12 g, 86,28 mmol), 1-(bromometil)benzeno (35,84 ml, 302,0 mmol), K₂CO₃ (53,66 g, 388,3 mmol) e EtOH (500 ml). A mistura foi aquecida a 80°C sob um condensador de refluxo por 5 horas. A mistura foi filtrada através de um funil de vidro

15

sinterizado grosso lavando com EtOAc e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em DCM (500 ml) e lavado com salmoura (100 ml), secado em sulfato de sódio e evaporado a um óleo amarelo. O produto bruto foi agitado em 6:1:3 (dioxano 360 ml:MeOH 60 ml: NaOH 2 N 120 ml, 600 ml) por 5 horas, 200 ml de éter foi adicionado, mas as fases não separaram. A mistura foi evaporada a uma solução aquosa e éter (300 ml) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com éter (100 ml), o éter foi lavado com salmoura (100 ml), secado em sulfato de sódio e evaporado a um óleo amarelo que foi usado sem purificação. LCMS m/z 414,2 (M + H).

A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado ácido (S)-2-(dibenzilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propiónico bruto, DMF (700 ml), cloridreto de N,O-dimetilidroxilamina (25,3 g, 259 mmol), TEA (36,0 ml, 259 mmol), 3H-triazolopiridin-3-ol (17,6 g, 130 mmol) e 1,3-diciclohexilcarbodiimida (26,7 g, 130 mmol) a 0°C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 18 horas, a mistura foi diluída com 1 litro de éter e o precipitado foi filtrado através de um funil de vidro sinterizado grosso lavando com éter. O filtrado foi lavado com salmoura (4 x 200 ml) e a camada orgânica foi mais uma vez passada através de um funil de vidro sinterizado grosso. A camada aquosa foi extraída com éter (200 ml) e as camadas de éter combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml) e passadas através de um funil de vidro sinterizado grosso. As camadas orgânicas foram secadas em sulfato de sódio e evaporadas fornecendo um óleo amarelo turvo. O óleo foi passado através de um funil de vidro sinterizado médio lavando com éter e o filtrado foi evaporado para fornecer um óleo amarelo claro. O produto bruto foi carregado em uma coluna de gel de sílica de 1,5 kg em hexano e eluído a 400 ml/minuto de 0% até 70% de EtOAc em hexano para fornecer (S)-2-(dibenzilamino)-N-metóxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (26,52 g, 67,3% de rendimento) como um óleo amarelo claro. LCMS (ES⁺) m/z = 457,3 (M + H). ¹H RMN. (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

2,50 (dt, $J = 3,67, 1,79$ Hz, 3H) 3,09 - 3,19 (m, 3H) 3,31 (s, 3H) 3,68 - 3,76 (m, 2H) 3,77 - 3,85 (m, 2H) 7,16 - 7,34 (m, 12H) 7,63 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).

(S)-2-(Dibenzilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal:

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado (S)-2-(dibenzilamino)-N-metóxi-N-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propanamida (6,22 g, 13,6 mmol), THF (100 ml) e LAH, solução 1,0 M em THF (27,3 ml, 27,3 mmol), às gotas a 0°C. Depois de 30 minutos, TLC (2:1 hexanos:EtOAc) mostrou que nenhum material de partida permaneceu. A mistura foi extinguida pela adição às gotas de água (6,82 ml), NaOH 2 N (6,82 ml) e água (9,83 ml). Os sólidos foram removidos pela filtração através de um funil de vidro sinterizado médio. O filtrado foi secado em sulfato de sódio e evaporado. O resíduo foi absorvido em EtOAc (200 ml) e lavado com salmoura (50 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporado para fornecer (S)-2-(dibenzilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanal (4,51 g, 83,3% de rendimento) como um óleo amarelo claro. LCMS (ES+) $m/z = 398,2$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,96 (dd, $J = 13,89, 5,67$ Hz, 1H) 3,18 (dd, $J = 13,89, 7,43$ Hz, 1H) 3,52 - 3,55 (m, 1H) 3,66 - 3,72 (m, 2H) 3,82 - 3,88 (m, 2H) 7,21 - 7,33 (m, 12H) 7,50 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 9,74 (s, 1H).

(2R,3S)-3-(Dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol:

Éter (100 ml) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 500 ml contendo (S)-2-(dibenzilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propanal (4,51 g, 11,3 mmol). A mistura foi esfriada até -78°C e brometo de metilmagnésio (éter 3,16 M, 35,9 ml, 113 mmol) foi adicionado às gotas em 15 minutos. Depois de 5 horas, cloreto de amônio (50 ml) foi adicionado às gotas e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 500 ml), lavada com salmoura (250 ml), secada em sulfato de sódio e purificada pela cromatografia através de uma coluna de 300 g eluindo com um: gradiente de 0% a 70% de EtOAc em hexano, para

fornecer (2R,3S)-3-(dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (3,09 g, 65,9% de rendimento) como um óleo amarelo. LCMS (ES+) m/z = 414,3 (M + H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 - 1,28 (m, 3H) 2,84 - 2,94 (m, 2H) 3,08 (dd, J = 12,81, 6,36 Hz, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 4H) 4,03 (dt, J = 10,66, 6,41 Hz, 1H) 7,15 - 7,28 (m, 12H) 7,51 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

(2S,3R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il-carbamato de terc-butila:

A um frasco de 1 litro contendo (2R,3S)-3-(dibenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (3,09 g, 7,5 mmol), foi adicionado hidróxido de paládio, 20% de pd (base seca) em carbono, úmido, tipo degussa el01 ne/w (0,52 g, 0,75 mmol) e MeOH (70 ml). O frasco foi purgado com um balão de hidrogênio e depois agitado sob um balão de hidrogênio. Depois de 3 horas, o hidrogênio foi purgado com uma corrente de nitrogênio e dicarbonato de di-terc-butila (3,3 g, 15 mmol) e DMAP (0,091 g, 0,75 mmol) foram adicionados. Depois de 1 hora, a mistura foi filtrada através de Celite, lavanda com EtOAc para fornecer um filtrado claro incolor que foi evaporado a um sólido amarelo claro. O sólido foi triturado com hexano em ebulição e deixado esfriar até a temperatura ambiente antes de ser colocado em um congelador a -20°C . Depois de 16 horas, o sólido foi recuperado pela filtração através de um funil de vidro sinterizado médio para fornecer (2S,3R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,922 g, 77% de rendimento) como um sólido cristalino branco. LCMS (ES+) m/z = 234,2 (M-Boc). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 (d, J = 6,06 Hz, 3H) 1,22 (s, 9H) 2,56 (dd, J = 13,50, 10,56 Hz, 1H) 3,09 (dd, J = 13,40, 2,64 Hz, 1H) 3,40 - 3,54 (m, 2H) 4,72 (d, J = 5,48 Hz, 1H) 6,59 (d, J = 9,19 Hz, 1H) 7,39 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

Sulfamidato cíclico de (2S,3R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluoro-metil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila:

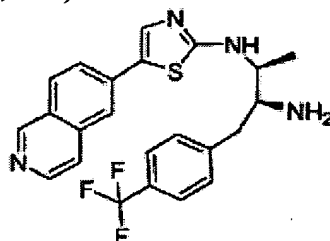
A um frasco de fundo redondo de 250 ml foi adicionado

cloreto de tionila (1,05 ml, 14,4 mmol) e DCM (33 ml). A mistura foi esfriada até -60°C. (2S,3R)-3- hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,922 g, 5,77 mmol) foi adicionado às gotas em DCM-ACN (1:1 40 ml) em 25 minutos. Depois de 30 minutos, piridina (2,33 ml, 28,8 mmol) foi adicionada. Depois de 16 horas, a mistura foi evaporada e o resíduo foi absorvido em salmoura:EtOAc (1:1, 100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), cloreto de amônio (50 ml) e salmoura (50 ml) e depois secada em sulfato de sódio, absorvida em um tampão de gel de sílica e purificada pela cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré empacotada Redi-Sep[®] (120 g), eluindo com um gradiente de 0% a 100% de EtOAc em hexano, para dar a sulfamidita intermediária como uma mistura de diastereômeros que foi usada sem outra purificação (1,31 g, 59,9% de rendimento). A uma solução de sulfamiditas (1,31 g, 3,45 mmol) em 40 ml de ACN e 8 ml de EtOAc a 0°C foi adicionado periodato de sódio (0,812 g, 3,80 mmol) em 20 ml de água, seguido por tricloreto de rutênio hidratado (7,8 mg, 0,0345 mmol). Depois de 2 horas, a mistura foi evaporada e o resíduo foi absorvido em salmoura:EtOAc (1:1, 200 ml) e lavado com salmoura (100 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada para fornecer sulfamidato cíclico de (2S,3R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluoro-metil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (1,36 g, 99,6% de rendimento) como um sólido amorfo amarelo. LCMS (ES+) m/z = 340,1 (M-tBu). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (s, 9H) 1,53 (d, J = 6,46 Hz, 3H) 3,02 - 3,16 (m, 2H) 4,53 (ddd, J = 9,49, 5,18, 4,89 Hz, 1H) 5,12 (dd, J = 6,46, 4,50 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,57 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

Exemplos 235 a 237: Os Exemplos de 235 a 237 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 234.

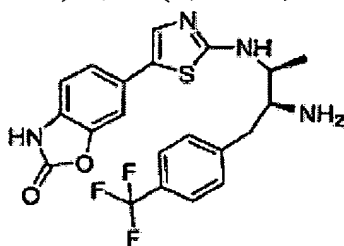
Exemplo 235, N-((2S,3S)-3.-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina: HRMS 443,15267 (H + H) calculado para C₂₃H₂₁F₃N₄S 443,15118. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 1,34 (t, $J = 6,06$ Hz, 3H) 2,72 (dd, $J = 13,50, 8,80$ Hz, 1H) 2,98 (dd, $J = 13,50, 5,28$ Hz, 1H) 3,25 (ddd, $J = 8,66, 5,62, 2,74$ Hz, 1H) 3,74 (qd, $J = 6,62, 2,64$ Hz, 1H) 7,32 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,56 (s, 1 H) 7,58 (d, $J = 7,43$ Hz, 3H) 7,67 (s, 1H) 7,73 (dd, $J = 8,61, 1,76$ Hz, 1H) 7,91 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H) 9,16 (s, 1H).



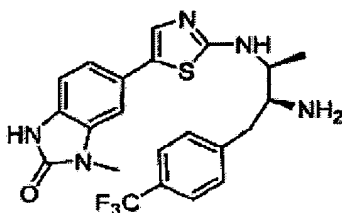
Exemplo 236, 6-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: HRMS

449,12438 (M + H) calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 449,12536. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,65$ Hz, 3H) 2,70 (dd, $J = 13,50, 9,00$ Hz, 1H) 2,97 (dd, $J = 13,69, 5,28$ Hz, 1H) 3,21 (ddd, $J = 8,75, 5,33, 2,93$ Hz, 1H) 3,65 - 3,70 (m, 1 H) 6,98 - 7,02 (d, 1 H) 7,19 (dd, $J = 8,12, 1,66$ Hz, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,32 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H).

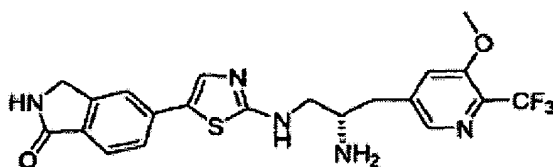


Exemplo 237, 6-(2-((2S,3S)-3-amino-4-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-ilamino)thiazol-5-il)-1-metil-1Hbenzo[d]imidazol-2(3H)-ona:

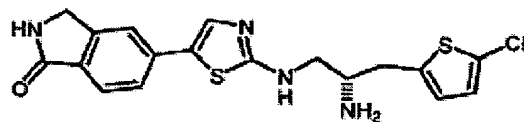
MS m/z : 462 (M + 1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,44 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 2,99 (dd, $J = 14,38, 8,51$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 3,40 - 3,45 (m, 3H), 3,83 (dt, $J = 8,41, 5,87$ Hz, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,37$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H).



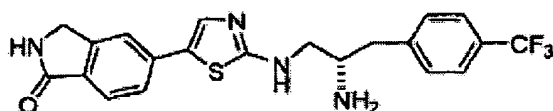
Exemplo 238, 5-(2((S)-2-amino-3-(5-metóxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)propilamino)tiazol-5-il)isoindolin-1-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 173 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)iso-indolin-1-ona ao invés do ácido isoquinolin-6-ilborônico. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona foi preparada de uma maneira similar àquela descrita no Esquema 1 pela reação 5- bromoisoindolin-1-ona com bis(pinacolato)diboro. 5-Bromoisoindolin-1-ona foi preparada de acordo com os procedimentos para a preparação de análogos de isoindolin-1-ona descritos em WO 2006/012374A1. LCMS (M + H) 464, calculado para C₂₁H₂₀F₃N₅O₂S 463,5.



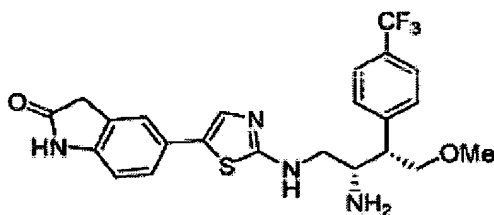
Exemplo 239, 3,5-(2((S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)propilamino)tiazol-5-il)isoindolin-1-ona: Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 238. LCMS (M + H) 405, calculado para C₁₈H₁₇ClN₄OS₂ 404,1.



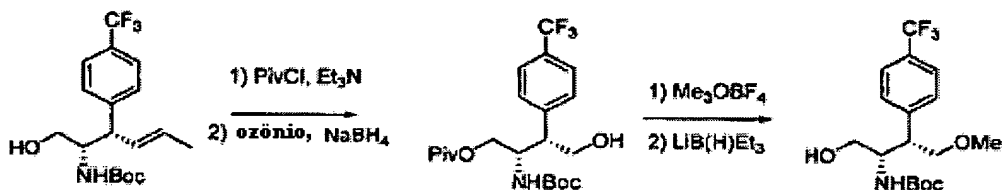
Exemplo 240, 5-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)tiazol-5-il)isoindolin-1-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita para o exemplo 238. LCMS (M + H) 433 calculado para C₂₁H₁₉F₃N₄OS 432,5.



Exemplo 241, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metóxi-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)butilamino)thiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 158 usando (2S,3S)-1-hidróxi-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)-butan-2-ilcarbamato de terc-butila ao invés do pivalato de (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-hidróxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila como mostrado no Esquema 36. (2S,3S)-1-hidróxi-4-metóxi-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila foi sintetizado como mostrado no Esquema 46. MS m/z: 477 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 2H) 7,51 - 7,59 (m, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,23 - 7,34 (m, 2H) 6,88 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 3,67 - 3,87 (m, 2H) 3,43 - 3,52 (m, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,18 - 3,29 (m, 1H) 3,16 (q, J = 6,02 Hz, 1H).



Esquema 46



(2S,3S)-1-hidróxi-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan -2-ilcarbamato de terc-butila:

(2S,3S,E)-1-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hex-4-en-2-ilcarbamato de terc-butila (2,35 g, 6,5 mmol) foi coletado em 60 ml de CH₂Cl₂ e resfriada até 0°C. TEA (2,7 ml, 20 mmol), cloreto de pivaloíla (0,97 ml, 7,8 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,040 g, 0,33 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 12 horas. A reação foi extinta com 50 ml de NaHCO₃ aquoso e agitada por 10 minutos. A mistura foi dividida e a porção aquosa foi extraída com 50 ml de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos

combinados foram secados em MgOS_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida produziram um sólido amarelo que foi coletado em 10% de EtOAc/hexanos e filtrada através de um tampão de gel de sílica. O solvente foi removido sob pressão reduzida, produzindo pivalato de (2S,3S,E)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluoro-metil)-fenil)hex-4-enila (1,8 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo claro que foi levado adiante sem qualquer outra purificação.

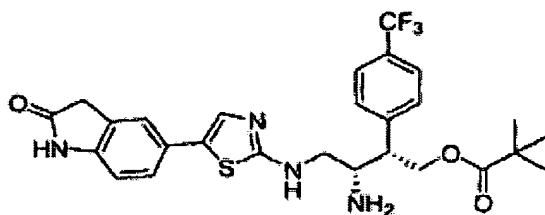
Pivalato de (2S,3S,E)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)hex-4-enila (1,8 g, 4,1 mmol) foi coletada em 40 ml de 1:1 MeOH: CH_2Cl_2 e resfriada até -78°C . Ozônio foi borbulhado através da mistura até que uma cor azul persistiu. Nitrogênio foi depois borbulhado através da mistura por 15 minutos. Boroidreto de sódio (0,77 g, 20 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi agitado por 2 horas. A mistura foi extinguida com 40 ml de NH_4Cl aquoso. Depois de 30 minutos, a mistura foi diluída com 20 ml de água e extraída três vezes com 40 ml de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida produziram pivalato de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,8 g, 100% de rendimento) como um sólido cristalino branco.

Tetrafluoroborato de trimetiloxano (2,3 g, 16 mmol) foi coletado em 10 ml de CH_2Cl_2 . Esponja de próton (3,3 g, 16 mmol) e pivalato de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidróxi-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)butila (2,25 g, 5,2 mmol) foram adicionados à mistura em 15 ml de CH_2Cl_2 . A mistura foi protegida da luz e agitado por 3 horas. A mistura foi cuidadosamente extinguida com 70 ml de HCl aquoso a 10% e extraída três vezes com 100 ml de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (5% até 25% de EtOAc/hexanos)

produziram pivalato de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,4 g, 60% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 4,42 - 4,32 (m, 2H) 4,15 - 4,00 (m, 2H) 3,73 - 3,63 (m, 2H) 3,34 (s, 3H) 1,35 (s, 9H) 1,19 (s, 9H).

Pivalato de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butila (1,5 g, 3,4 mmol) foi coletado em 30 ml de THF e resfriada até -78°C . Super hidreto, 1,0 M em THF (8,4 ml, 8,4 mmol), foi adicionado lentamente à mistura. Depois de 5 minutos, a mistura foi aquecida até 0°C . Depois de 30 minutos, a mistura foi extinguida com 20 ml de NH_4Cl aquoso. A mistura foi extraída duas vezes com 30 ml de EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com 20 ml de salmoura e secados em MgSO_4 . A filtração e concentração sob pressão reduzida, seguidas por cromatografia cintilante em gel de sílica (20% até 50% de EtOAc/hexanos) produziram (2S,3S)-1-hidróxi-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila (,85 g, 70% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,57 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 7,39 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 4,84 (s, 1H) 4,02 - 3,91 (m, 1 H) 3,78 - 3,59 (m, 4H) 3,39 (s, 3H) 3,30 3,22 (m, 1H) 2,83 - 2,76 (m, 1H) 1,33 (s, 9H).

Exemplo 242, pivalato de (2S,3S)-3-amino-4-(5-(2-oxo-indolin-5-il)-tiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar ao procedimento descrito no Exemplo 158. MS m/z : 554 ($M + 1$); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,72 - 2,67 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 3,53 - 2,95 (m, 6H), 0,96 (s, 9H).



Exemplo 243, 5-(2-((2S,3S)-2-amino-4-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: O composto do

título foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo 158 partindo com (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidróxi-3-(4-(tri-fluorometil)

5 fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butila como mostrado no Esquema 36.

Depois de uma oxidação com periodinano de Dess-Martin, (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidróxi-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)butan-2-

ilcarbamato de terc-butila foi convertido ao (2S,3S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-butan-2-ilcarbamato de terc-

10 butila. O aldeído de (2S,3S)-1-(5-bromo-tiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)butan-2-il-carbamato reagido com brometo de

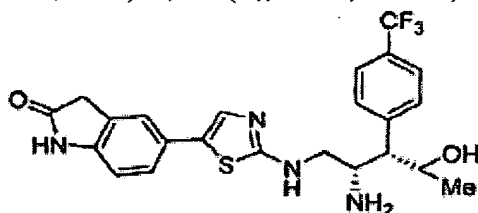
metilmagnésio para gerar (2S, 3S, 4S)-1-(5-bromotiazol-2-il-(Boc)-amino)-4-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)-fenil)pentan-2-ilcarbamato de terc-butila como o

intermediário para a reação de Suzuki com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona levando ao produto final. MS m/z: 477 (M +

1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68 (d,,J = 8,22 Hz, 2H) 7,54 (d, J = 8,22 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 1,56 Hz, 1H) 7,26 (dd, J = 8,12, 1,86 Hz, 1H) 6,87

(d, J = 8,22 Hz, 1H) 4,39 (dd, J = 9,00, 6,06 Hz, 1H) 3,77 - 3,82 (m, 1H) 3,41 (dd, J = 13,69, 5,28 Hz, 1H) 3,37 (s, 3H) 3,20 (dd, J = 13,50, 8,02 Hz, 1H)

20 2,92 (dd, J = 9,00, 3,52 Hz, 1 H) 1,08 (d,,J = 6,26 Hz, 3H).

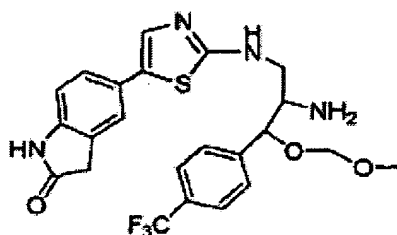
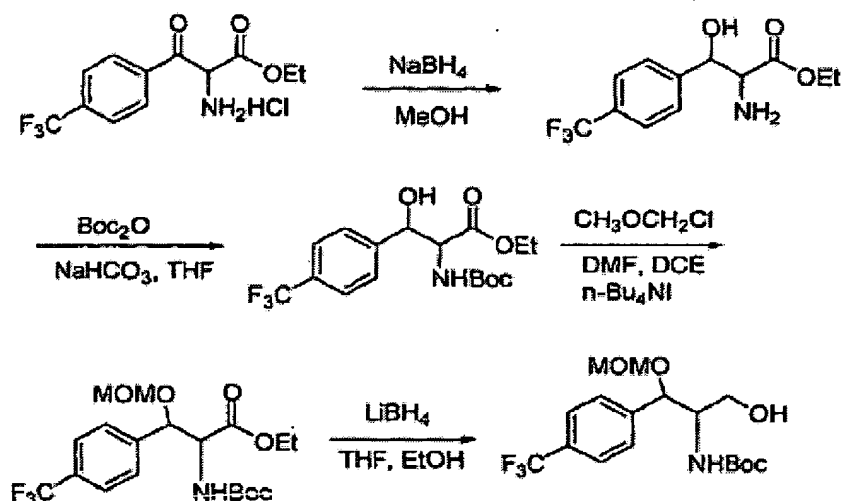


Exemplo 244, 5-(2-(2-amino-3-(metoximetóxi)-3-(4-trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona: Este composto

foi sintetizado de uma maneira similar ao Exemplo 241 usando o intermediário de amino álcool protegido por Boc 3-hidróxi-1-(metoximetóxi)-

25 1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butila qual foi sintetizado como mostrado no Esquema 47. LCMS (API-ES) m/z: 493 (M⁺ +

H).

**Esquema 47**

2-amino-3-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etila:

Cloridreto de 2-amino-3-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-
 5 propanoato de etila (20,00 g, 64,17 mmol), foi preparado como descrito por Singh, J., Tetrahedron Letters 34 (2), 211-214 (1993), foi carregado em um frasco de fundo redondo de 500 ml e misturado com MeOH (160 ml). Boroidreto de sódio (3,641 g, 96,25 mmol) foi adicionado à mistura acima lentamente a 0°C. O banho de resfriamento foi removido depois da adição. A
 10 mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas e depois filtrada através de em uma coluna de gel de sílica em um funil. O gel de sílica foi lavado com MeOH a 10% (NH₃ 2,0M)-CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi triturado com EtOAc-Hexano a 25% para fornecer o produto puro como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 278
 15 (M⁺+H).

2-(terc-butoxicarbonil)-3-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propanoato de etila:

A uma solução de 2-amino-3-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)-

fenil)propanoato de etila (7,27 g, 26,2 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (6,87 g, 31,5 mmol) e bicarbonato de sódio (4,35 g, 52,4 mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e o sólido foi filtrado através de um funil. O filtrado
 5 foi concentrado a vácuo para fornecer o produto como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 278 ($M^+ + H$ -100).

2-(terc-butoxicarbonil)-3-(metoximetóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etila:

A uma solução de 2-(terc-butoxicarbonil)-3-hidróxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etila (9,25 g, 24,5 mmol) em DMF (3,78
 10 ml, 49,0 mmol) e 1,2-dicloroetano (20 ml) foi adicionado iodeto de tetra-n-butilamônio (9,51 g, 25,7 mmol), éter clorometil etílico (5,59 ml, 73,5 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (12,8 ml, 73,5 mmol). A mistura foi gradualmente aquecida até 45°C e agitada durante a noite. O produto bruto foi concentrada
 15 a vácuo, diluído com CH_2Cl_2 e lavado três vezes com água. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica: 16% a 20% a 25% de EtOAc-Hexano. O produto foi obtido como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 322 ($M + 1$ -100).

20 *3-hidróxi-1-metoximetóxi)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-propan-2-ilcarbamato de terc-butila:*

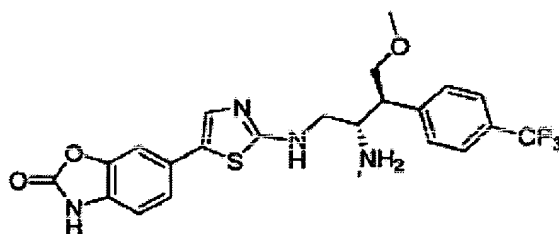
A uma solução de 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(metóxi-metóxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etila (8,30 g, 20 mmol) em THF (100 ml) e EtOH (35 ml, 591 mmol) foi adicionado boroidreto de lítio, solução 2,0
 25 M em THF (20 ml, 39 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi extinta com ácido cítrico a 5% em água. A mistura resultante foi concentrada a vácuo e o resíduo foi extraído duas vezes com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ saturado,

água e salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O produto foi obtido como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 280 (M + 1-100).

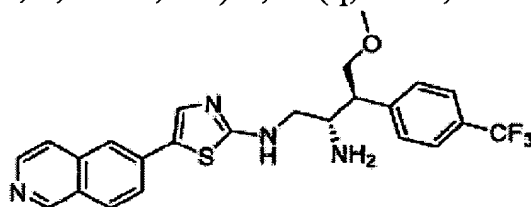
Exemplos 245 a 247: Os Exemplos 245 a 247 foram sintetizados de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 241.

5 **Exemplo 245, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:**

HRMS (M + 1): Calculado 479,13592, encontrado 479,14337. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,23 (dd, J = 8,1 Hz, 1,6 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 3,86 - 3,81 (m, 1H) 3,78 - 3,73 (m, 1H) 3,53 - 3,44 (m, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H) 3,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H).



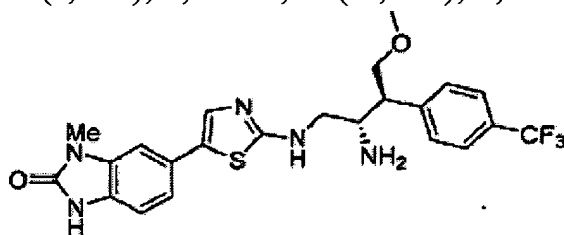
15 **Exemplo 246, N-((2S,3S)-2-amino-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina:** HR MS (M + 1): Calculado 473,16174, encontrado 473,17425; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,49 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 8,61 Hz, 1H) 7,55 - 7,74 (m, 6H) 7,42 (d, J = 8,02 Hz, 2H) 3,66 - 3,77 (m, 2H) 3,62 (dd, J = 12,72, 3,91 Hz, 1H) 3,49 (td, J = 7,34, 4,11 Hz, 1H) 3,34 - 3,39 (m, 3H) 3,26 (dd, J = 12,81, 7,73 Hz, 1H) 3,01 (q, J = 6,26 Hz, 1H).



20 **Exemplo 247, 6-(2-((2S,3S)-2-amino-4-metóxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butilamino)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]-**

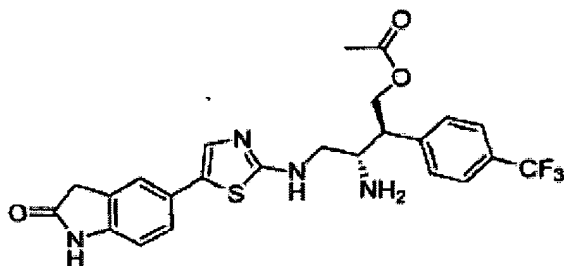
imidazol-2(3H)-ona: HRMS (M + 1): Calculado 492,16756, encontrado 492,18182; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,90 (amplo s, 1H), 7,68

(d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,96 (1H, $J = 8,2$ Hz), 3,78 - 3,43 (m, 2H), 3,37 - 3,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H).



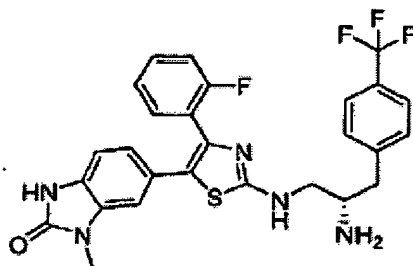
Exemplo 248, acetato de (2S,3S)-3-amino-4-(5-(2-oxoindolin-5-yl)thiazol-2-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butila: O

composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 243. MS m/z : 506 ($M + 1$); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,28 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,54 - 5,44 (m, 2H), 3,57 - 3,13 (m, 6H), 1,95 (s, 3H).

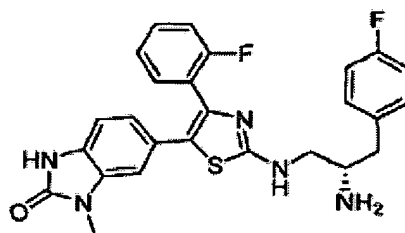


Exemplo 249, 6-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-4-(2-fluorofenil)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-

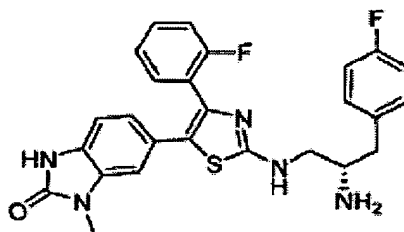
2(3H)-ona: LCMS ($M + H$) 542 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_5\text{OS}$ 542,16. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H) 7,51 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H) 7,33 - 7,42 (m, 2H) 7,16 (t, $J = 7,53$ Hz, 1H) 7,10 (t, $J = 9,10$ Hz, 1H) 6,85 - 6,95 (m, 2H) 6,81 (s, 1H) 3,60 (dd, $J = 6,85, 4,30$ Hz, 1H) 3,50 - 3,57 (m, 1H) 3,35 - 3,45 (m, 1H) 3,21 (s, 3H) 3,05 (dd, $J = 13,69, 6,85$ Hz, 1H) 2,90 (dd, $J = 13,79, 7,14$ Hz, 1H).



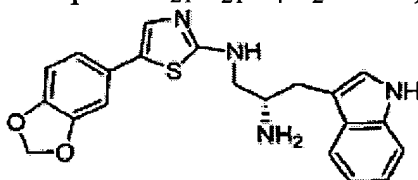
Exemplo 250, 6-(2((S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil-amino)-4-(2-fluorofenil)thiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: LCMS



(M + H) 492 calculado para $C_{26}H_{24}F_2N_5OS$ 492,17. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 2H) 7,28 - 7,34 (m, 2H) 7,16 (t, $J = 7,53$ Hz, 1H) 7,02 - 7,13 (m, 3H) 6,85 - 6,94 (m, 2H) 6,82 (s, 1H) 3,50 - 3,58 (m, 2H) 3,38 - 3,44 (m, 1H) 3,35 - 3,37 (m, 1H) 2,96 (dd, 3H) 2,82 (dd, 1H).

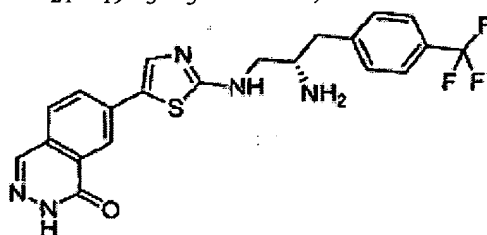


Exemplo 251, N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)thiazol-2-amina: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquele como descrito no Exemplo 35. LCMS (M + 1) 393 calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_2S$ 393,5.

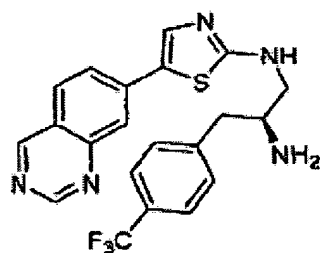


Exemplo 252, 7-(2((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)thiazol-5-il)ftalazin-1(2H)-ona: O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 82. LCMS (M

+ 1) 446 calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_5OS$ 446,5.



Exemplo 253, N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina: LCMS (API-ES) m/z (%): 429,5 (100%, $M + H$). Este composto foi sintetizado em quatro etapas partindo de 7-bromoquinazolin-2-amina.



7-Bromo-2-iodoquinazolina:

A uma suspensão agitada de 7-bromoquinazolin-2-amina (1,30 g, 5802 μmol) em THF (475 μl , 5802 μmol) foi adicionado CuI (1105 mg, 5802 μmol) e nitrito de isoamila (3897 μl , 29010 μmol) e a mistura global foi aquecida ao refluxo por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi diluída com EtOAc e $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 1 N. A camada aquosa separada foi extraída com EtOAc (10 ml x 2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para dar o resíduo bruto o qual foi purificado com cromatografia de coluna cintilante (ISCO Combiflash system, hexanos puros $\rightarrow$ 20% de acetatos de etila em hexanos) para obter o produto desejado 7-bromo-2- iodoquinazolina (0,50 g, 26%) como um sólido amarelo claro. LCMS (API-ES) m/z (%): 335,9 (100%, $M^+ + H$).

7-Bromoquinazolina:

A uma mistura de 7-bromo-2-iodoquinazolina (69 mg, 206 μmol), trifenilfosfina (5,4 mg, 21 μmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,2 mg, 14 μmol) em DMF (4,0 ml) foi adicionado TEA (72 μl , 515 μmol) e ácido fórmico (9,5 μl , 247 μmol). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante a noite. Depois de

esfriar, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo bruto foi dissolvido em DCM e misturado com SiO₂. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna cintilante (DCM puro → 3% de MeOH em DCM) para obter o produto desejado 7-bromoquinazolina (22 mg, 51%) como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, M⁺ + H).

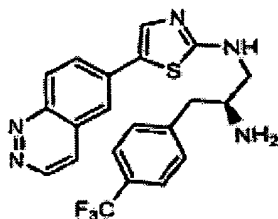
5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

A uma mistura agitada de LiCl secada em chama (45 mg, 1052 μmol), 7-bromoquinazolina (22 mg, 105 μmol) e Pd(Ph₃P)₄ (6,1 mg, 5,3 μmol), foi adicionada uma solução de 5-(tributilestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (77 mg, 158 μmol em DMF (1,50 ml, 19372 μmol). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura foi concentrada e o resíduo bruto foi dissolvido em DCM e misturado com SiO₂. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna cintilante (DCM puro a 5% de MeOH em DCM) seguido por lavagem com éter para obter o produto desejado 5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (16 mg, 46%) como um sólido amarelo claro. LCMS (API-ES) m/z (%): 329,4 (100%, M⁺ + H).N-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina:

A uma mistura laranja de 5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (22 mg, 67 μmol) e Cs₂CO₃ (44 mg, 134 μmol) em DMF (1,0 ml), foi lentamente adicionada uma solução de sulfamidato cíclico (38 mg, 100 μmol) em DMF (0,5 ml) a 50°C. A mistura amarela clara resultante foi agitada a 50°C por 30 minutos. A mistura foi depois esfriada até 0°C e foi depois diluída com EtOAc e HCl_(aq) 1 N e a mistura inteira foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (5 ml x 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ e concentradas para dar o resíduo bruto, que foi coletado em uma solução de

DCM (1,5 ml) e TFA (1,5 ml) foi lentamente adicionado. A solução global foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada. O resíduo bruto foi dissolvido em DCM e misturado com sílica. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna cintilante (DCM puro → MeOH a 10% em DCM) para obter N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)propil)-5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-amina (12 mg, 42%) como um sólido amarelo.

Exemplo 254, N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)-fenil)propil)- 5-(cinolin-6-il)tiazol-2-amina: LCMS (API-ES) m/z (%): 430,5 (100%, $M^+ + H$). O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 253. 5-(cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila foi usado como um intermediário ao invés do 5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila. 5-(cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila foi sintetizado em duas etapas partindo de 6-bromo-4-clorocinolina.



6-Bromocinolina:

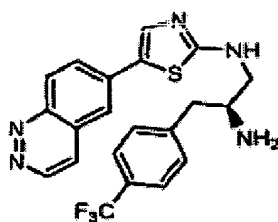
A uma mistura agitada de bis(pinacolato)diboro (6,4 g, 25 mmol), acetato de potássio (6,8 g, 69 mmol), aduto de dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)diclorometano (0,50 g, 0,69 mmol) e 6-bromo-4-clorocinolina (5,60 g, 23 mmol), foi adicionado DMF (50,00 ml, 646 mmol) e a mistura global foi aquecida a 80°C durante a noite. Depois de esfriar e checar pela LC-MS, a mistura global foi concentrada com sílica e purificada com ISCO (40 g, hexanos/EA, 1:0 até 1:1) para fornecer o composto do título 6-bromocinolina (1,48, 31%) como um sólido amarelo.

LCMS (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, $M^+ + H$).

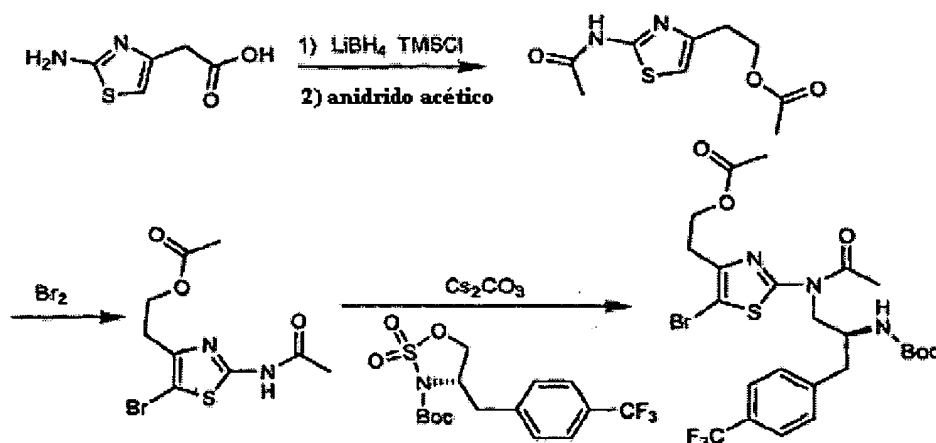
5-(cinolin-6-il)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila:

O composto do título (0,24 g, 60%) foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 253 a partir de 6-bromocinolina (0,25 g, 1,0 mmol) e 5-(tributilestanil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila (0,90 g, 1,5 eq). LCMS (API-ES) m/z (%): 329,4 (100%, $M^+ + H$).

5 **Exemplo 255, 2-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)etanol:** Este composto foi sintetizado de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 56 usando (S)-2-(5-bromo-2-(N(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)acetato de etila para ligar com ácido isoquinolin-
10 6-ilborônico. O (S)-2-(5-Bromo-2-(N(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)-acetato de etila foi sintetizado como mostrado no Esquema 46. LCMS (API-ES) m/z (%): 473,5 (100%, $M^+ + H$).



Esquema 46



15 2-(2-acetamidotiazol-4-il)acetato de etila:

A uma solução de boroidreto de lítio (4,1 g, 190 mmol) em 100 ml de THF a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado clorotrimetilsilano (27,0 g, 253 mmol) por funil de gotejamento. Um precipitado rapidamente formou. Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi agitada por mais 3

minutos antes que o ácido 2-(2-aminotiazol-4-il) acético (10,0 g, 63 mmol) fosse adicionado às porções. Depois da adição, o banho de água gelada foi removido e a reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi extinta com anidrido acético (100 ml) e foi aquecida até 100°C por 1 hora. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionado ao resíduo e a mistura foi extraída em EtOAc (2x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada até a secura. O sólido coletado foi purificado usando a cromatografia em gel de sílica com 50% de EtOAc em hexano como o eluente para produzir 2-(2-acetamidotiazol-4-il)acetato de etila (0,61g, rendimento = 4,2%) como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 229,1 (100%, $M^+ + H$).

2-(2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)acetato de etila:

Br₂ (0,46 g, 2,9 mmol) foi gotejado em 2-(2-acetamidotiazol-4-il)acetato de etila (0,60 g, 2,6 mmol) em 20 ml de AcOH. A reação foi instantânea. Ácido acético foi evaporado da reação e bicarbonato de sódio saturado foi lentamente adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de sódio. 2-(2-Acetamido-5-bromotiazol-4-il)acetato de etila (0,6 g, rendimento = 74,3%) foi obtido como um sólido branco. LCMS (API-ES) m/z (%): 309,0 (100%, $M^+ + H$).

(S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamido)tiazol-4-il)acetato de etila:

A uma solução de 2-(2-acetamido-5-bromotiazol-4-il)acetato de etila (180 mg, 586 µmol) em 3,0 ml de DMF foi adicionado Cs₂CO₃ (382 mg, 1172 µmol). A mistura foi aquecida a 55°C e o sulfamidato cíclico (268 mg, 703 µmol) foi adicionado às porções. A reação foi completa dentro de 90 minutos a 55°C. Depois que a reação foi completada, O solvente foi evaporado, o resíduo foi absorvido em 50 ml de EtOAc e o frasco foi

embebido em um banho de água gelada por 5 minutos. 50 ml de uma solução a 10% aquosa de cloridreto foram adicionados e a mistura foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente. 100 ml de bicarbonato de sódio saturado junto com 30 ml de uma solução a 10% de carbonato de sódio foram adicionados à solução. A porção aquosa foi extraída duas vezes com 100 ml de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada até secura. O sólido coletado foi purificado pela cromatografia em gel de sílica com 30% de EtOAc em hexano como o eluente para produzir um sólido branco como o produto (S)-2-(5-bromo-2-(N-(2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-propil)acetamido)tiazol-4-il)acetato de etila (0,25 g, rendimento = 70%). LCMS (API-ES) m/z (%): 610,1 (100%, $M^+ + H$).

2.1 Teste de Ensaio de PKB

O ensaio de quinase para avaliar a atividade de PKB compreende enzimas de PKB ativas, um substrato específico de PKB e ATP rotulado com P^{33} . Duas formas de enzimas de PKB α foram usadas, a PKB α de tamanho natural e um domínio de quinase de PKB α com domínio de plestrina (aminoácidos 1 a 117) deletado. Ambas as enzimas de PKB foram obtidas a partir de soluções de sinalização de célula Upstate (Cat. # 14-276 e 14 - 341). O substrato de PKB usado é um peptídeo sintético (ARKRERTYSFGHHA (SEQ ID NO: 1)) como descrito em Obata *et al.*, J. Biol. Chem. 275 (46), 36108 - 36115 (2000). O substrato fosforilado foi capturado por uma placa de filtro de membrana de fosfocelulose (MILLIPORE) e medido por um contador de cintilação líquida Wallac Microbeta (Perkin Elmer). A Tabela 1 fornece os valores IC50 obtidos para cada um dos exemplos com respeito à PKB α .

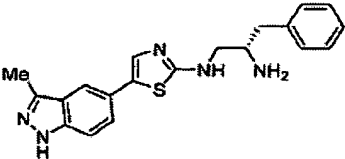
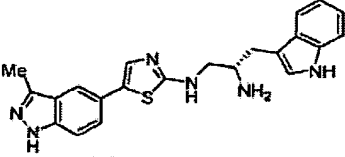
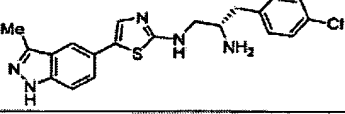
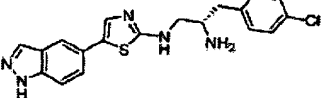
A atividade de PKB nas células foi ensaiada em uma linhagem de célula de tumor mamário humano nulo em PTEN MDA-MB-468 e U87-MG. A situação da fosforilação do substrato de PKB PRAS40, FKHRLI,

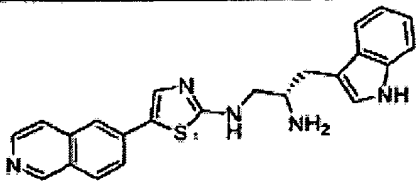
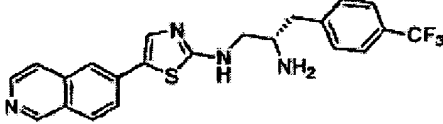
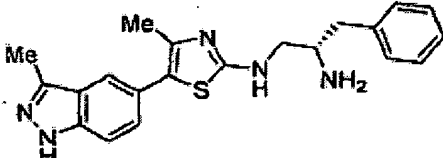
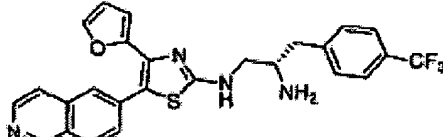
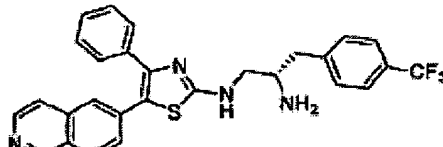
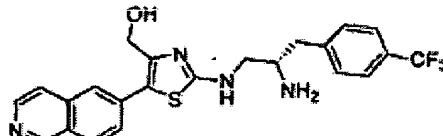
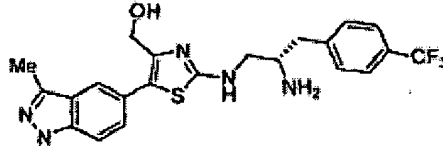
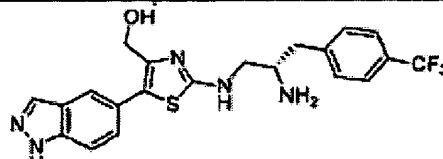
GSK3a/b e Tuberin foi medida pelos imunoensaios utilizando anticorpos fosfo-específicos (Invitrogen, Cell signaling technology).

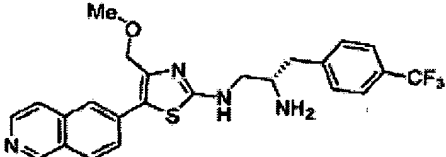
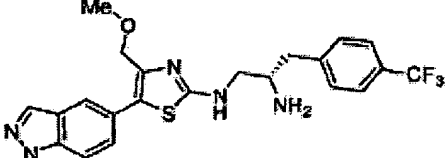
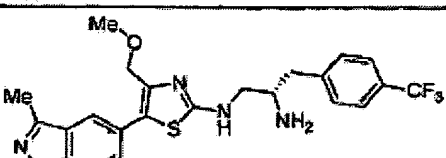
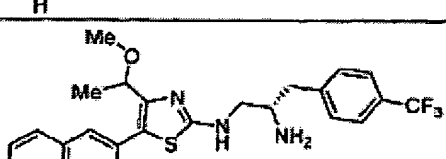
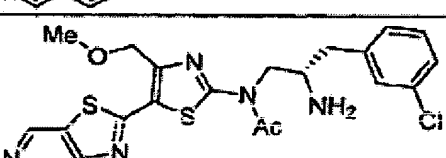
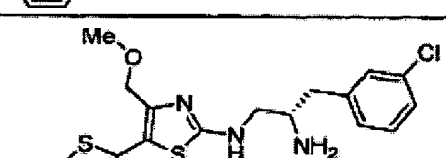
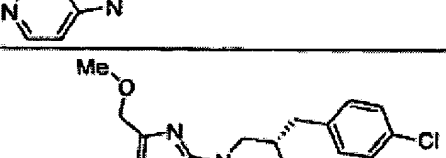
O efeito da inibição de PKB sobre a viabilidade celular foi medida em uma faixa de linhagens de célula de tumor humano incluindo, mas não limitado a, MDA-MB-468, MDA-MB-231, U87-MG, LN-229, PC3, DU145. As células foram tratadas em meio de crescimento regular por 72 horas e a viabilidade celular foi medida pelo Azul de Alamar (Invitrogen).

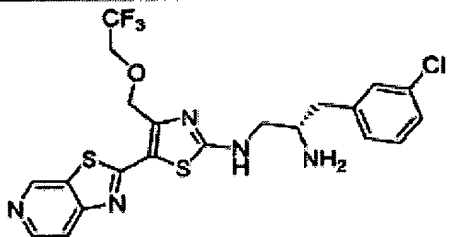
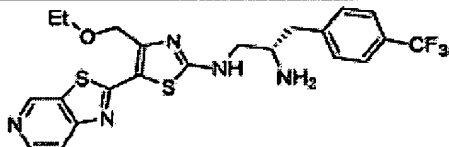
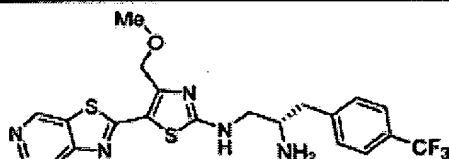
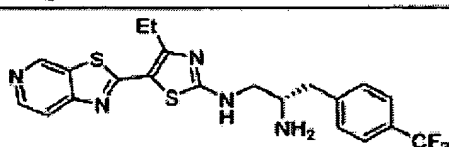
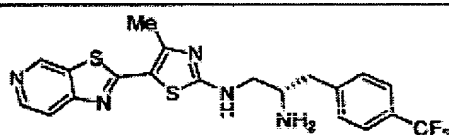
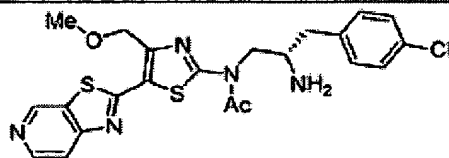
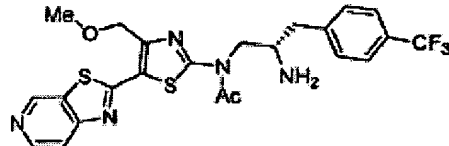
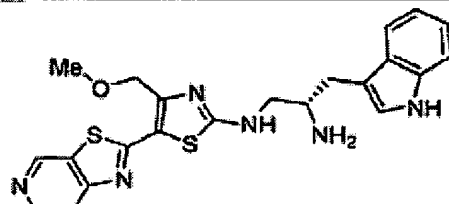
O efeito da inibição de PKB sobre o crescimento de tumor *in vivo* é/foi avaliado em um modelo de xenoenxerto U87MG estabelecido. Camundongos nus atímicos que carregam tumores U87MG (aproximadamente 200 mm³) em THF no flanco direito são/foram tratados com o composto oralmente nas dosagens de 15, 30 e 60 mg/kg/dia (n = 10) por 17 dias. O volume de tumor e o peso corporal são/foram medidos duas vezes por semana. Os dados são/foram expressados como médias mais ou menos erros padrão e plotados como uma função do tempo. A significância estatística do efeito é/foi avaliado pela Análise de Medidas Repetidas de Variação (RMANOVA) seguida pelo teste *post hoc* de Scheffe para comparações múltiplas. A estase e regressão de tumor são/foram observados.

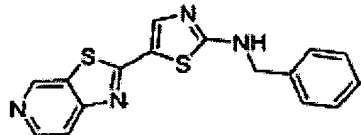
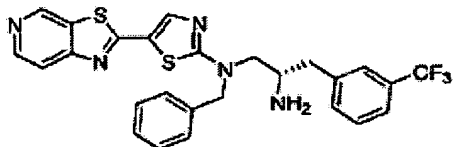
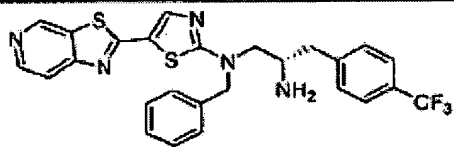
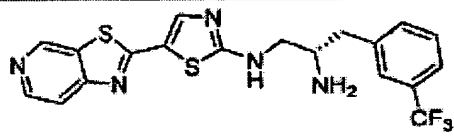
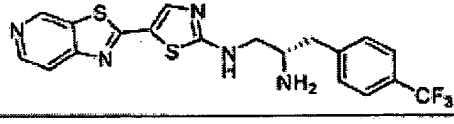
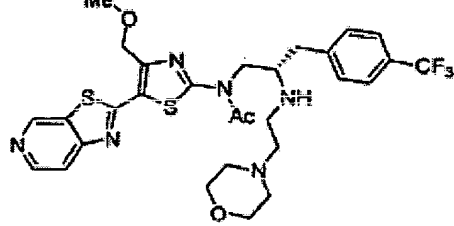
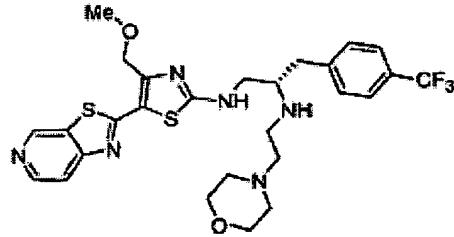
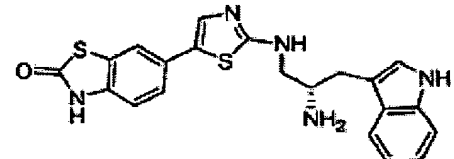
Tabela 1

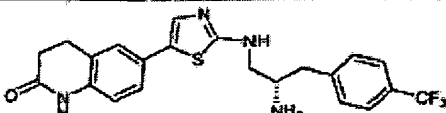
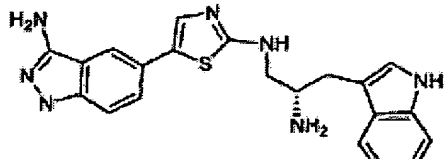
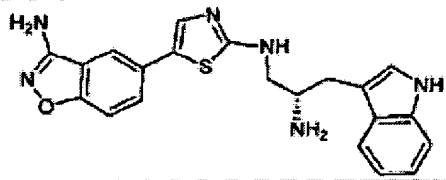
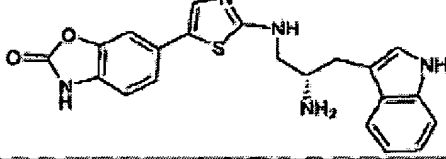
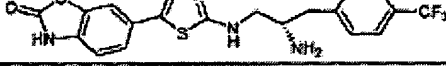
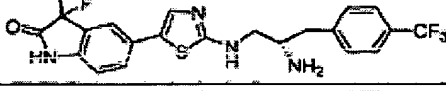
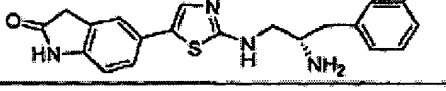
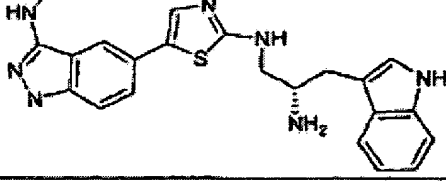
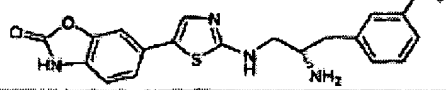
Exemplo	Estrutura *	IC ₅₀ ^b
1		+++
2		+++
3		+++
4		++++

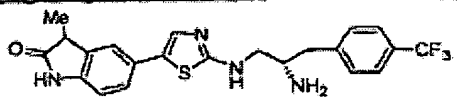
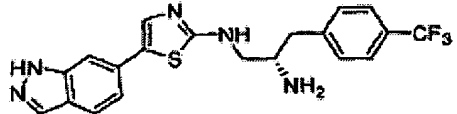
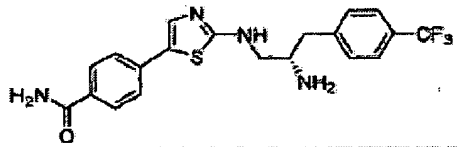
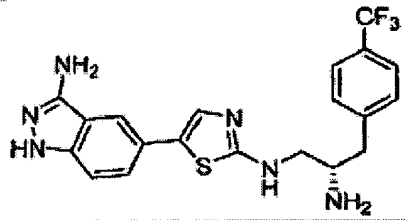
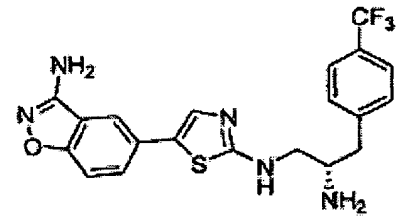
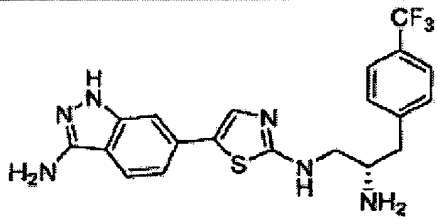
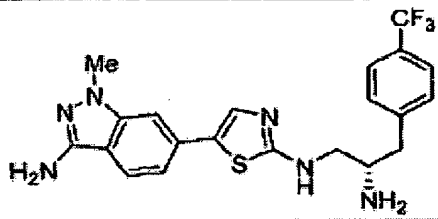
5		+++
6		++++
7		++
8		+++
9		+++
10		++++
11		++++
12		++++

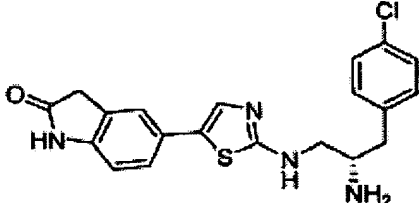
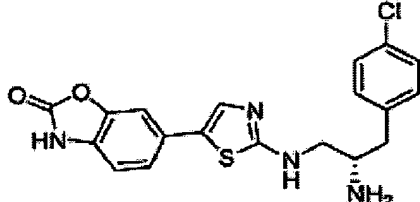
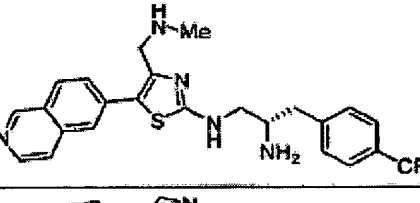
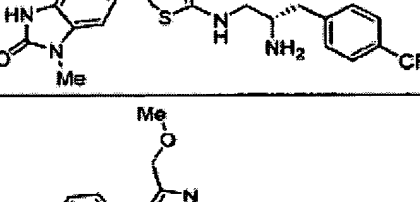
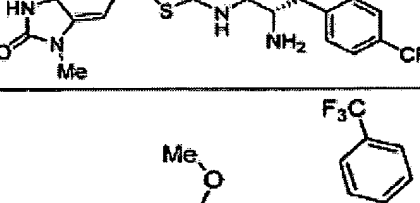
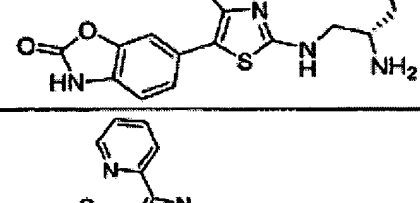
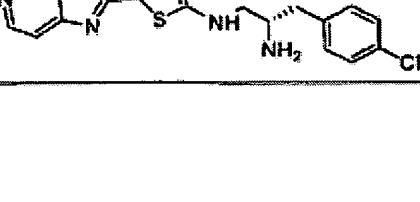
13		++++
14		++++
15		+++
16		+++
17		++
18		++
19		++++

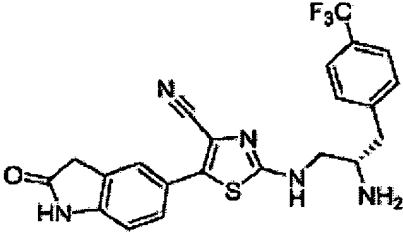
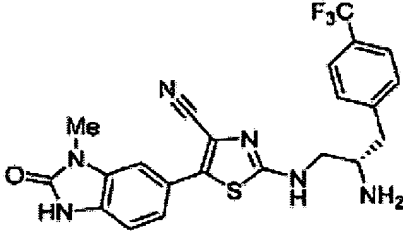
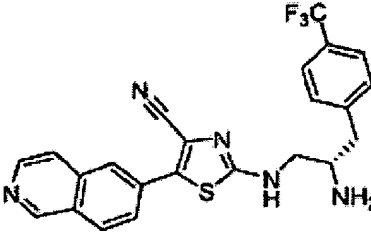
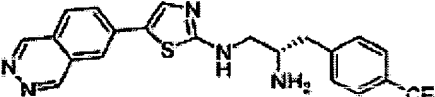
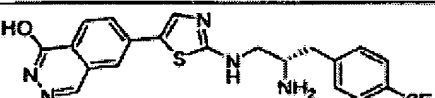
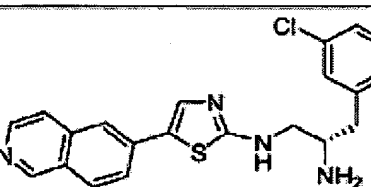
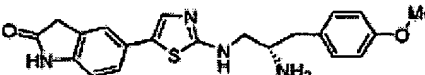
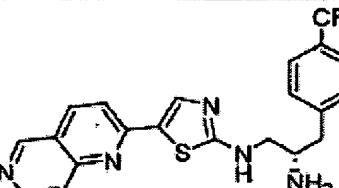
20		++
21		++++
22		+++++
23		+++
24		+++
25		+++
26		++
27		+++

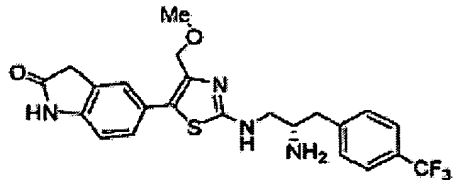
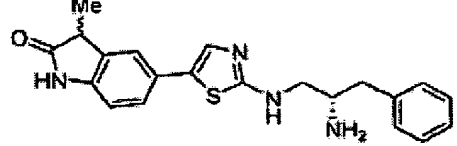
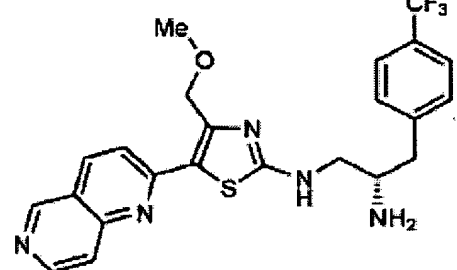
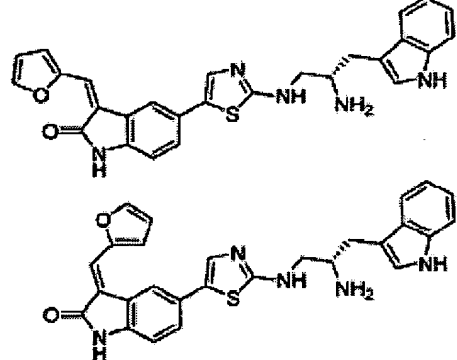
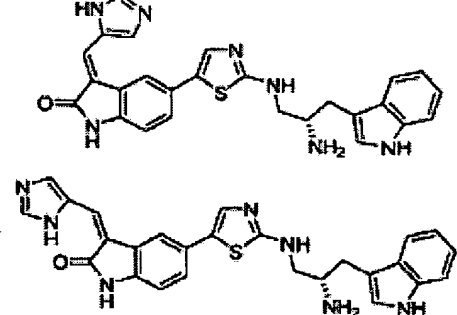
28		++
29		++
30		+++
31		++
32		++++
33		+
34		+++
35		+++

36		++
37		++
38		+++
39		+++
40		++++
41		+++
42		++++
43		+++++
44		+++
45		++
46		+++

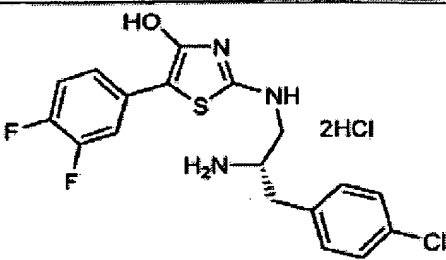
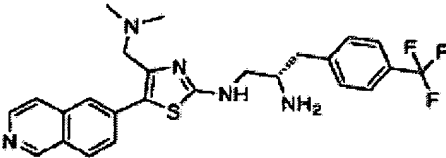
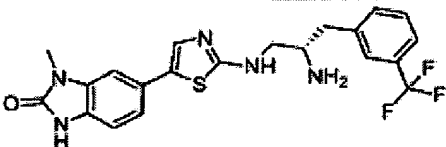
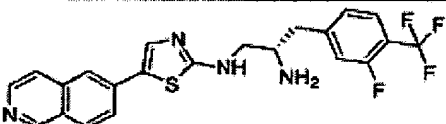
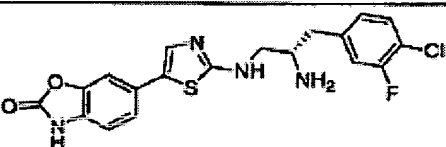
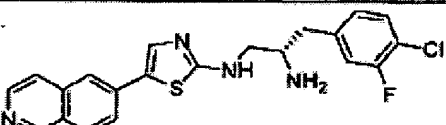
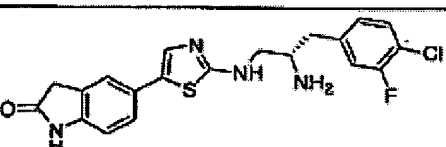
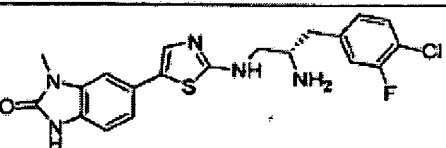
47		+++
48		+++
49		++
50		+++
51		+++
52		++
53		++

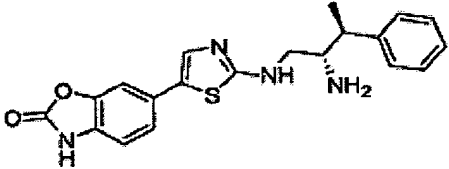
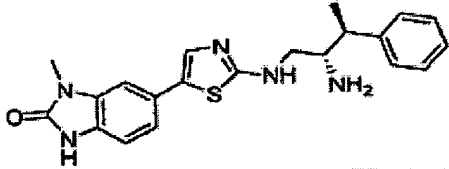
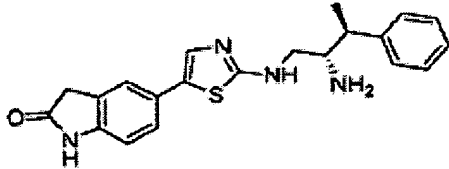
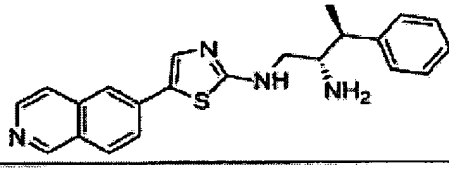
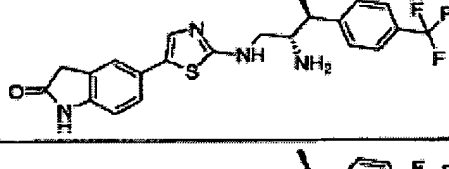
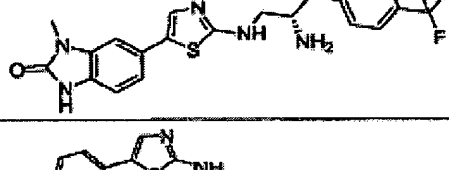
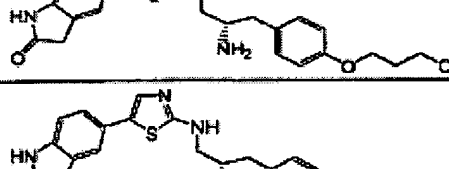
54		++++
55		++++
56		+++
57		++++
58		+++
59		++++
60		++

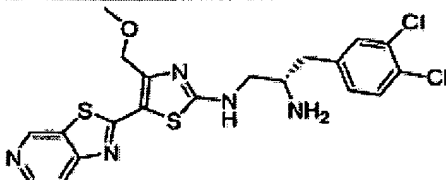
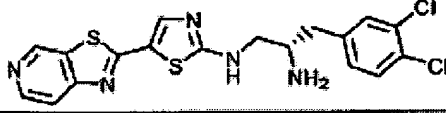
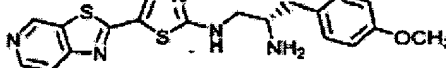
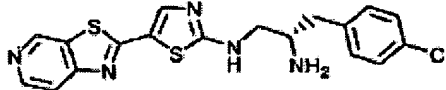
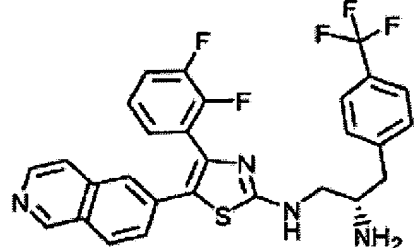
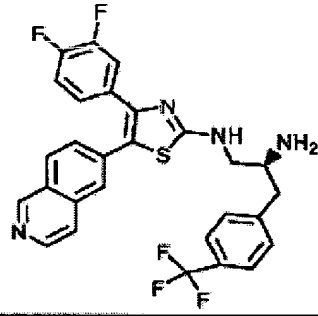
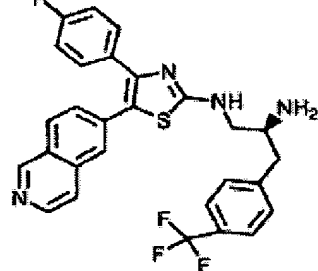
61		++
62		++
63		++
64		+++
65		+++
66		++++
67		+++
68		++++

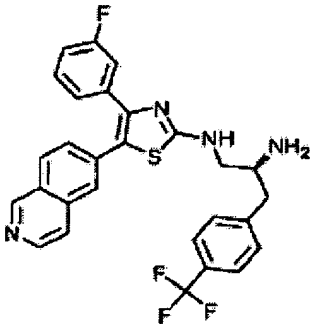
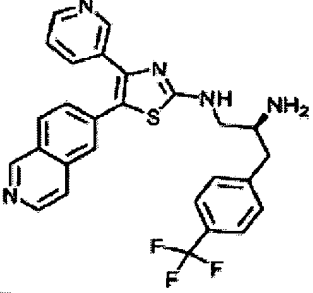
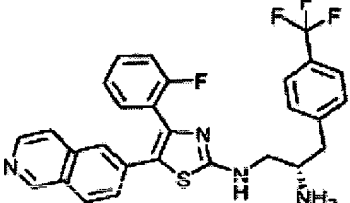
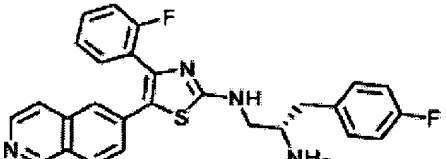
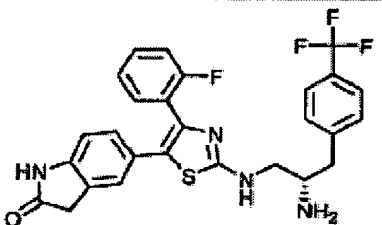
69		++++
70		++
71		++++
72		+++
73		+++

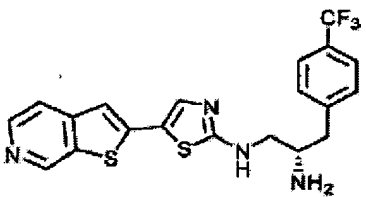
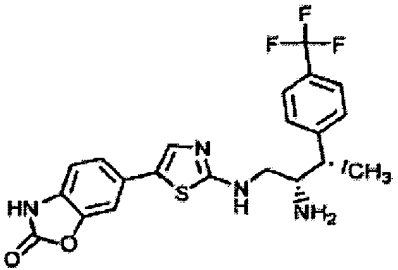
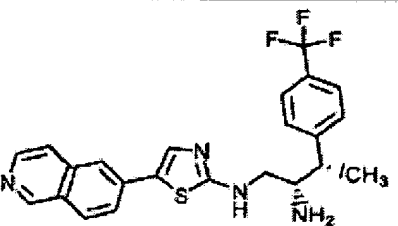
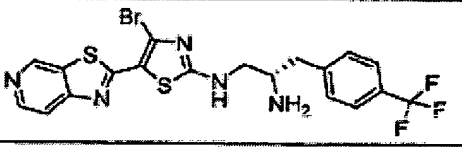
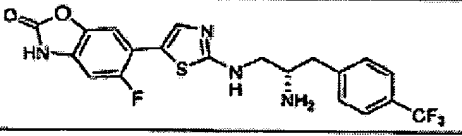
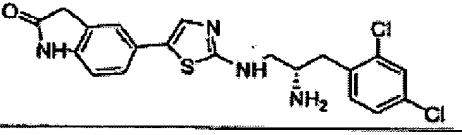
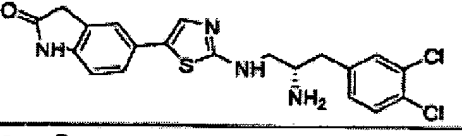
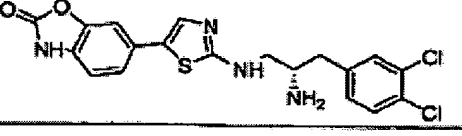
74		++
75		++++
76		+++++
77		+++
78		+++
79		+++

80	 <chem>Oc1nc(NC[C@H](N)Cc2ccc(Cl)cc2)s1-c3ccc(F)cc3</chem> 2HCl	+++
81	 <chem>CN(C)C1=NC(=SNC[C@H](N)Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C=C1-c3ccc4ncncc34</chem>	+++
82	 <chem>CN(C)C1=NC(=SNC[C@H](N)Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C=C1-c3ccc4c(c3)c(=O)[nH]c5ccccc45</chem>	+++
83	 <chem>Nc1nc(NC[C@H](N)Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)s1-c3ccc4nc(F)c(F)cc34</chem>	++++
84	 <chem>Nc1nc(NC[C@H](N)Cc2cc(F)c(Cl)cc2)s1-c3ccc4c(c3)oc(=O)[nH]4</chem>	++++
85	 <chem>Nc1nc(NC[C@H](N)Cc2cc(F)c(Cl)cc2)s1-c3ccc4nc(F)c(F)cc34</chem>	++++
86	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2N1C(=O)c3ccccc3)C4=NC(=SNC[C@H](N)Cc5cc(F)c(Cl)cc5)C=C4</chem>	++++
87	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2N1C(=O)c3ccccc3)C4=NC(=SNC[C@H](N)Cc5cc(F)c(Cl)cc5)C=C4</chem>	++++

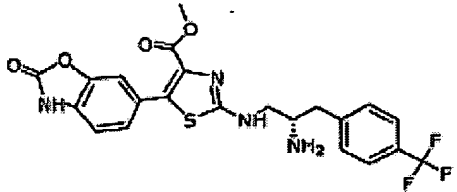
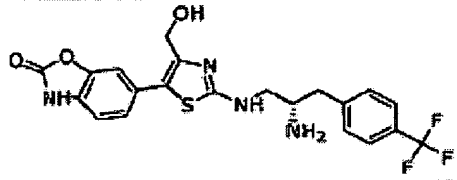
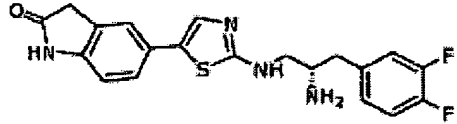
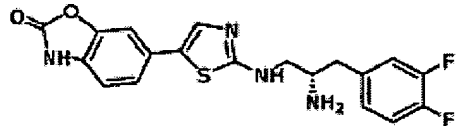
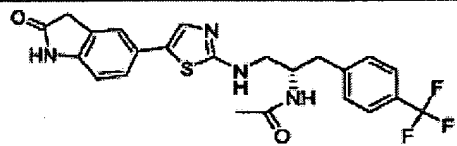
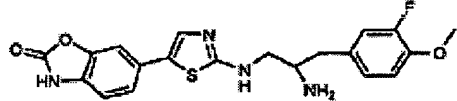
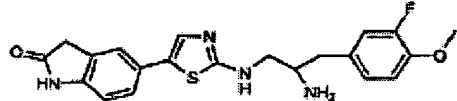
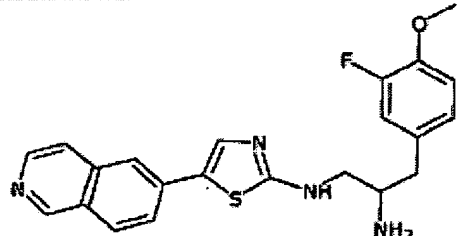
88		++
89		++
90		++
91		+++
92		++++
93		+++
94		++
95		++

96		++++
97		+++
98		+++
99		++++
100		+++
101		+++
102		+++

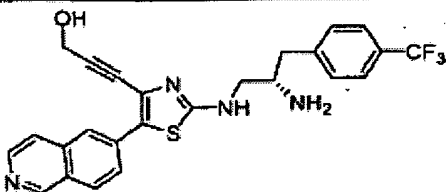
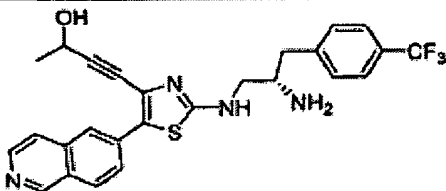
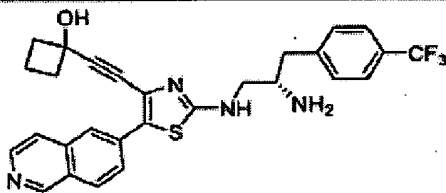
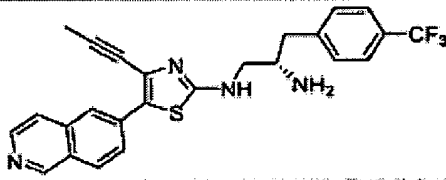
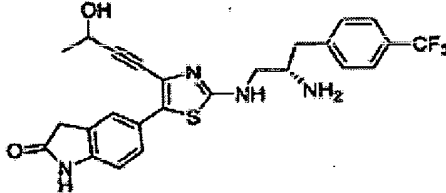
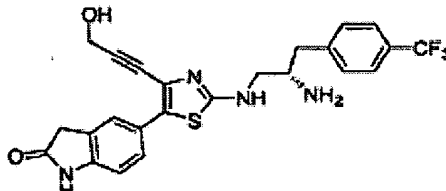
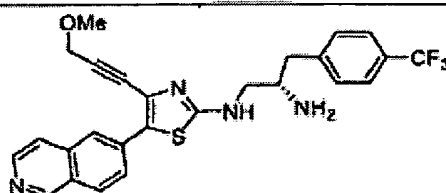
103		+++
104		+++
105		++++
106		+++
107		++

108		++++
109		++++
110		++++
111		+++
112		++++
113		+++
114		++++
115		++++

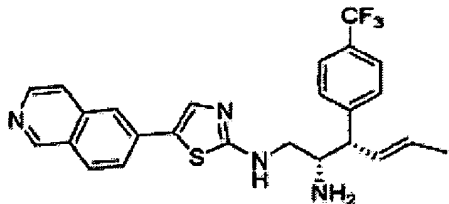
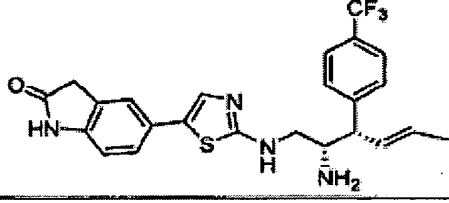
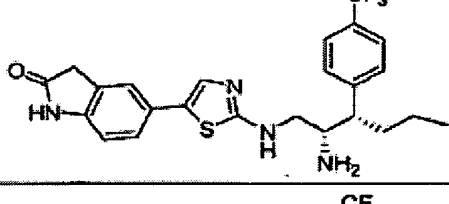
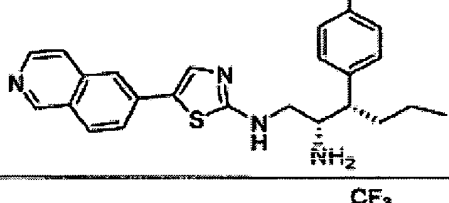
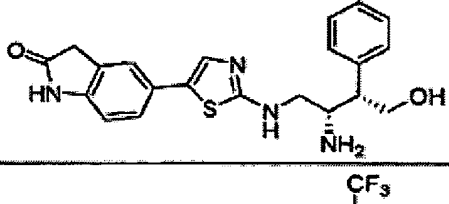
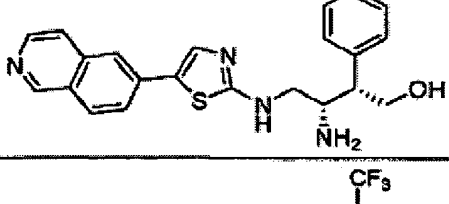
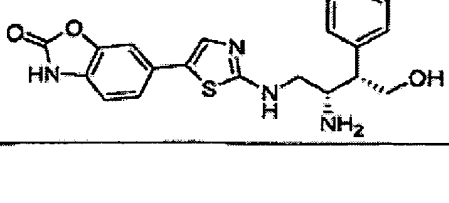
116		+++
117		++++
118		+++
119		++
120		++++
121		++
122		+++
123		++++

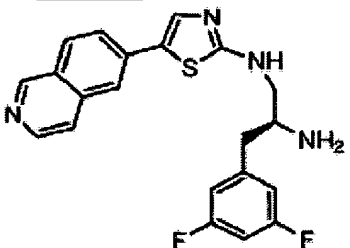
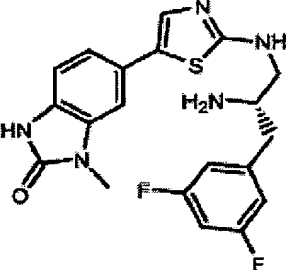
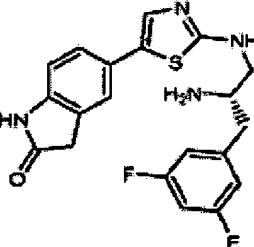
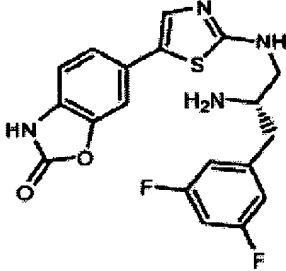
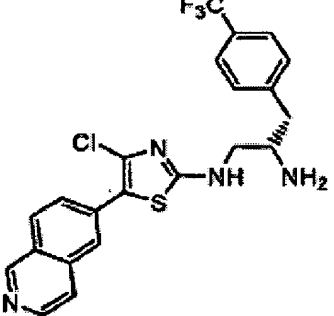
124		++++
125		++++
126		+++
127		+++
128		++
129		+++
130		+++
131		+++

132		++++
133		++
134		+++
135		++
136		++
137		+++
138		++++
139		++++

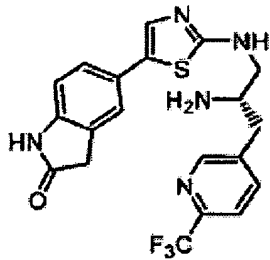
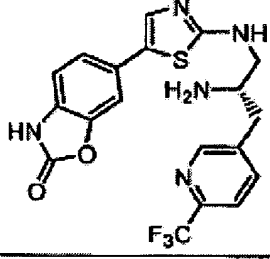
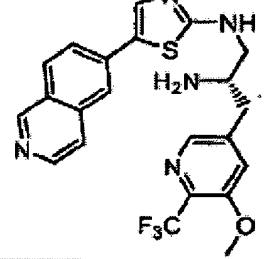
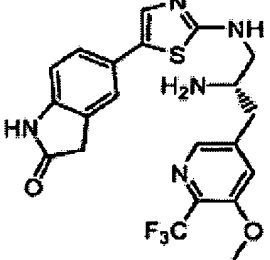
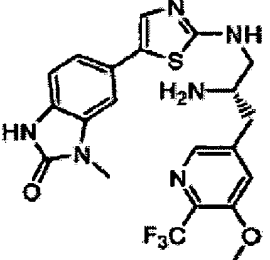
140		++++
141		++++
142		+++
143		++++
144		++++
145		++++
146		+++

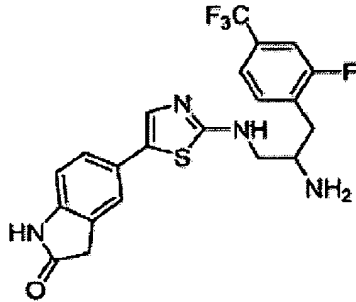
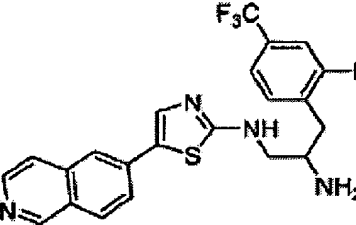
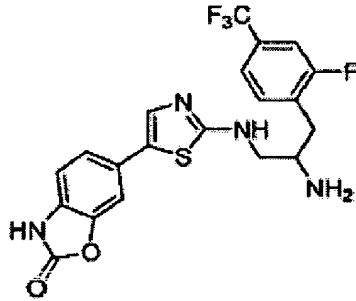
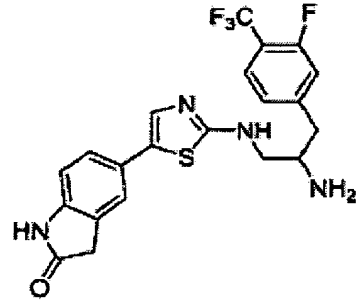
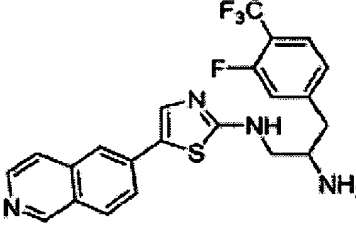
147		++
148		+++
149		++++
150		++++
151		++
152		++++
153		++++

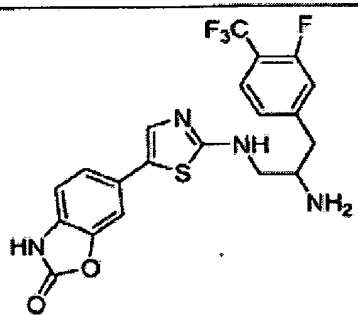
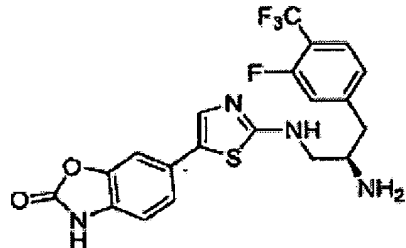
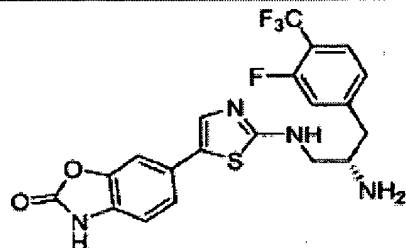
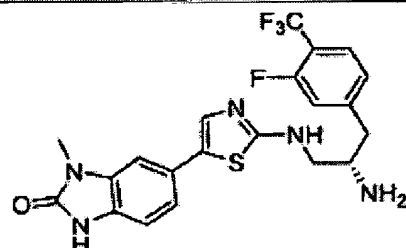
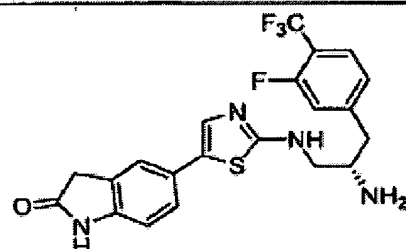
154		++++
155		++++
156		+++
157		++++
158		++++
159		++++
160		++++

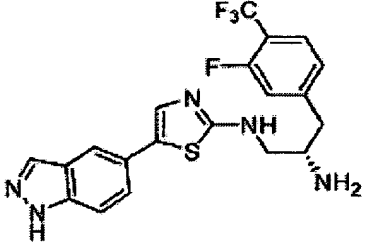
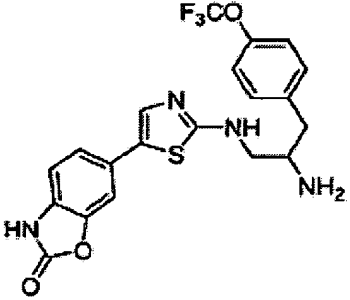
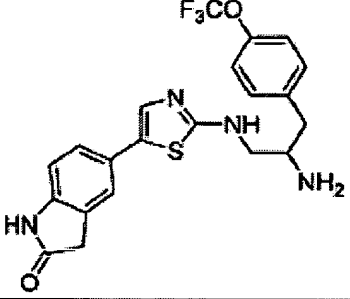
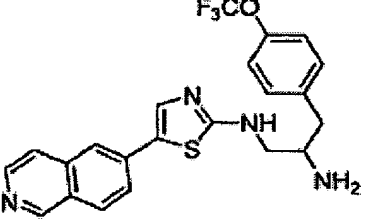
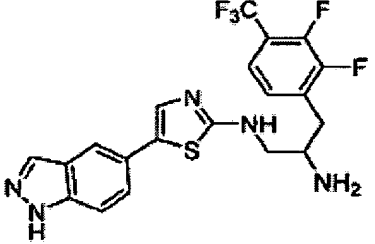
161		+++
162		++
163		++
164		+++
165		+++

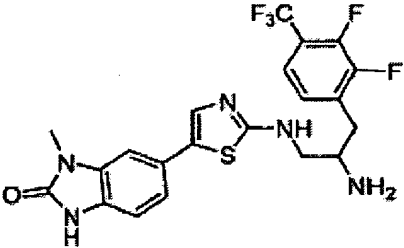
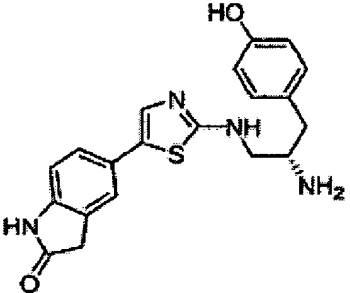
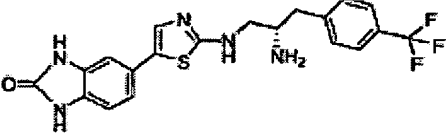
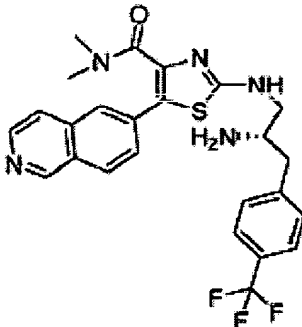
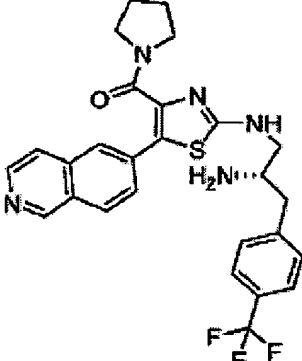
166	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)NC1=NC(=C(C2=CC=C(C=C2)C#N)S1)N</chem>	+++
167	 <chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C3=CC=CC=C3S3N[C@@H](Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4)N</chem>	++
168	 <chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C3=CC=CC=C3S3N[C@@H](Cc4ccc(Cl)cc4)N</chem>	+++
169	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)NC1=NC(=C(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N3)S1)N</chem>	+++
170	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)NC1=NC(=C(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N3)S1)N</chem>	++++

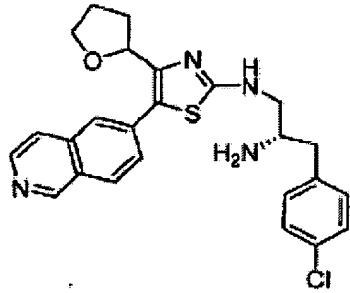
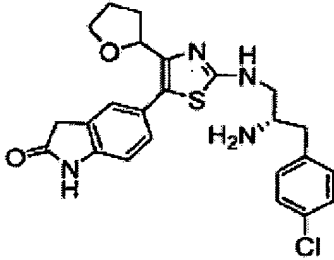
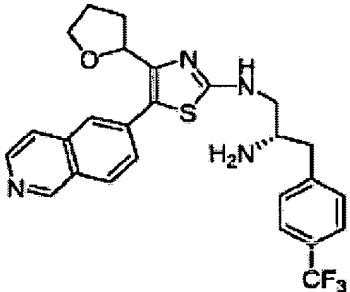
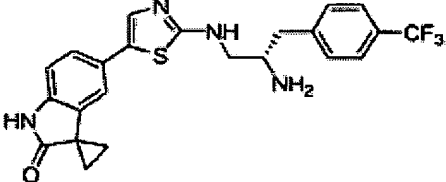
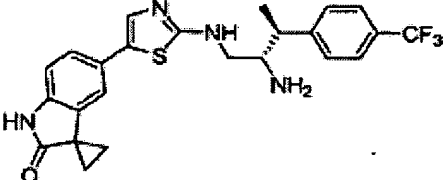
171		++++
172		++++
173		++++
174		+++
175		++++

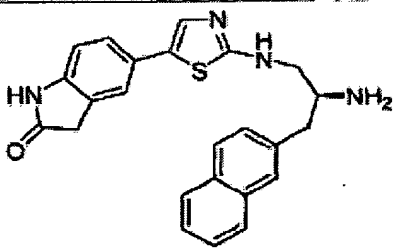
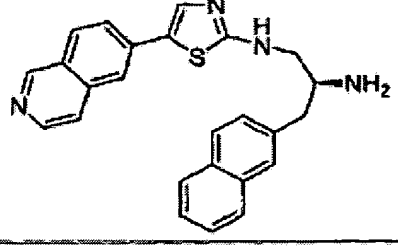
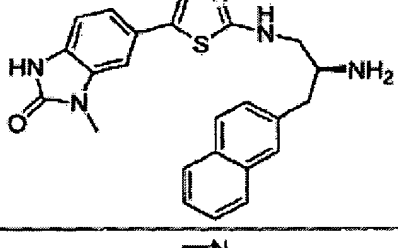
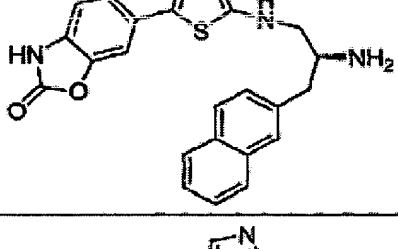
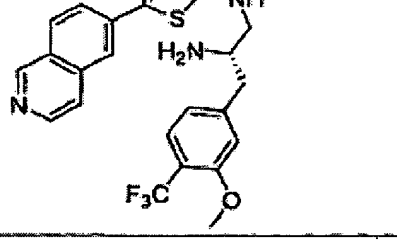
176		+++
177		++++
178		++++
179		++++
180		++++

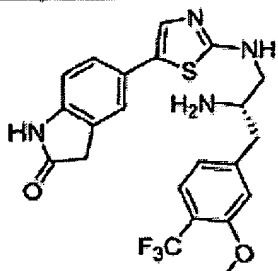
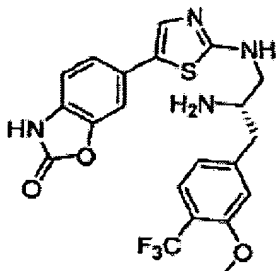
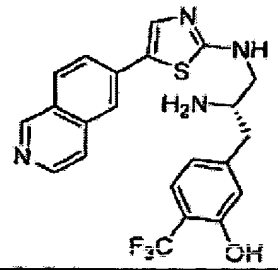
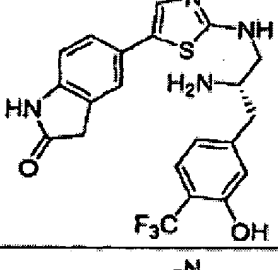
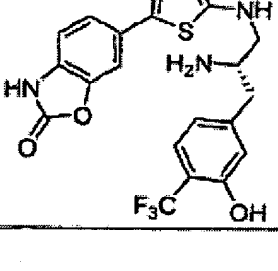
181		++++
182		+++
183		++++
184		++++
185		++++

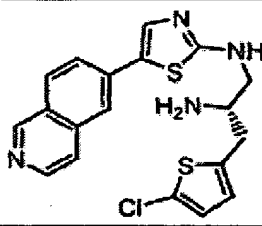
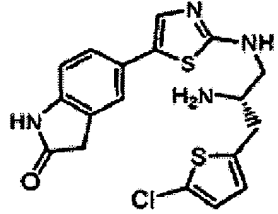
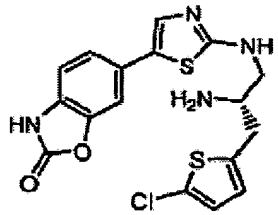
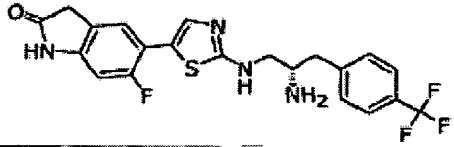
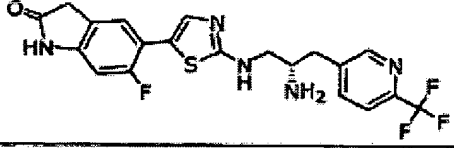
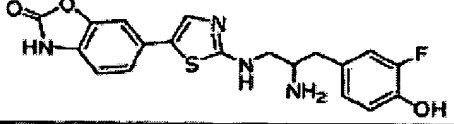
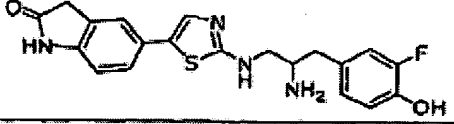
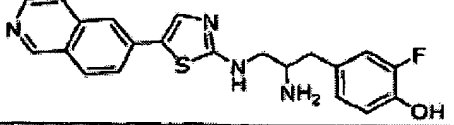
186		++++
187		+++
188		++++
189		++++
190		++++

191		+++
192		++
193		+++
194		+++
195		++

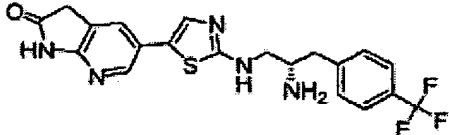
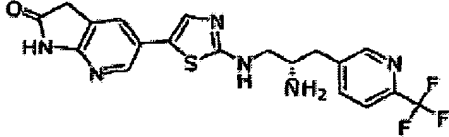
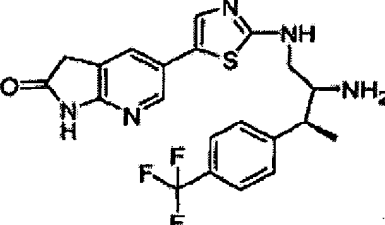
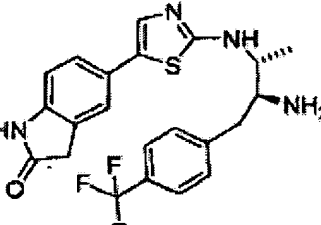
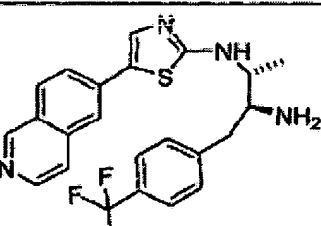
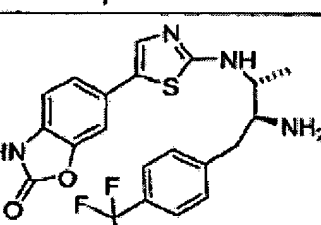
196		+++
197		++
198		++++
199		+++
200		+++

201		+++
202		++++
203		+++
204		++++
205		++++

206		++++
207		++++
208		++++
209		+++
210		++++

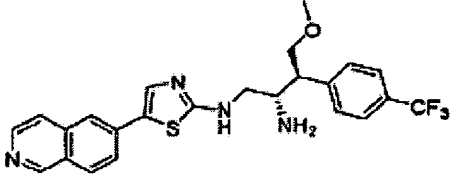
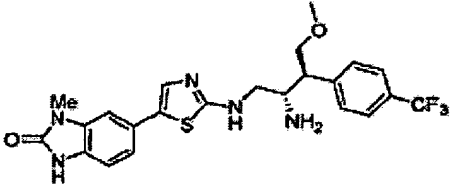
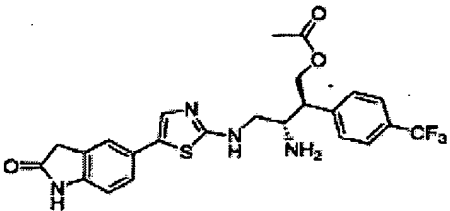
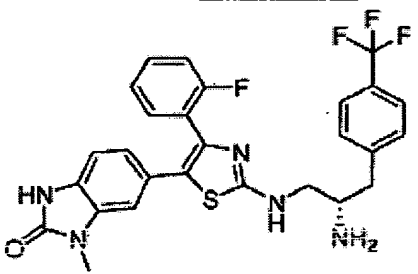
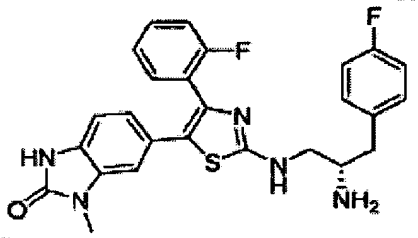
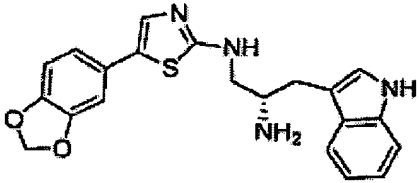
211		++++
212		+++
213		+++
214		++++
215		+++
216		+++
217		+++
218		++++

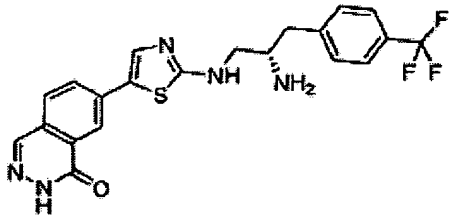
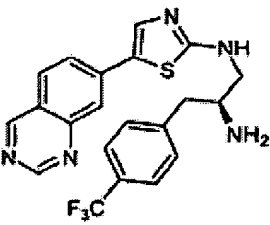
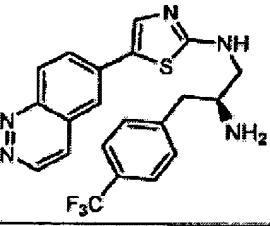
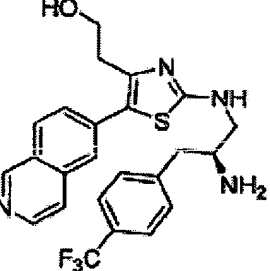
219		+++
220		++++
221		++++
222		+++
223		++
224		++++
225		++++

226		++++
227		+++
228		+++
229		++++
230		++++
231		+++

232		+++
233		++++
234		++
235		+++
236		++
237		++

238		+++
239		++
240		+++
241		++++
242		+++
243		++++
244		++
245		ND ^c

246		ND
247		ND
248		+++
249		++
250		++
251		++

252		++
253		++++
254		+++
255		+++
^a Quando a estereoquímica não é especificada em um carbono ligado a quatro grupos diferentes, isto indica que uma mistura de estereoisômeros está presente ^b Faixas de IC₅₀: ++ IC₅₀ > 10 nM ++ 1 μM < IC₅₀ < 10 μM +++ 0,05 μM < IC₅₀ < 1 μM ++++ IC₅₀ < 0,05 μM ^c O valor de IC₅₀ para este composto ainda não foi determinado.		

Cada um dos compostos na tabela acima e seus tautômeros, sais, formas neutras, solvatos incluindo hidratos e estereoisômeros é preferido tanto individualmente quanto como um membro de um grupo. Cada um dos grupos nestes compostos que corresponde a qualquer uma das variáveis nos compostos da Fórmula I e Fórmula II também é preferido.

O precedente demonstrou as características pertinentes e importantes da presente invenção. Muitas modificações e variações da presente invenção podem ser feitas sem divergir do seu espírito e escopo, como estará evidente àqueles habilitados na técnica. As formas de realização

específicas aqui descritas são oferecidas apenas por via de exemplo e a invenção deve ser limitada apenas pelos termos das reivindicações anexas junto com o escopo completo de equivalentes ao qual tais reivindicações são designadas.

5 Todas as referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência em suas totalidades e para todos os propósitos como se especificamente aqui apresentadas e no mesmo grau como se cada publicação ou patente ou pedido de patente individuais fosse específica e individualmente indicados como sendo incorporados por referência em sua totalidade para
10 todos os propósitos.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> AMGEN INC.

<120> COMPOSTOS DE TIAZOL E MÉTODOS DE USO

<130> A-1093-WO-PCT

<140> Ainda não designado

<141> 11-01-2007

<150> 1

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

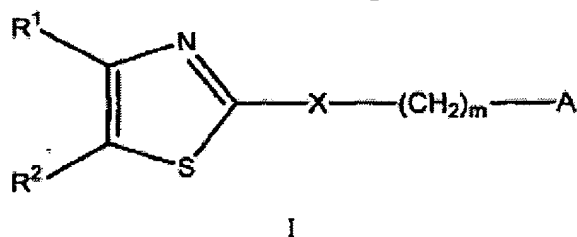
<223> Peptídeo sintético

<400> 1

Ala	Arg	Lys	Arg	Glu	Arg	Thr	Tyr	Ser	Phe	Gly	His	His	Ala
1				5					10				

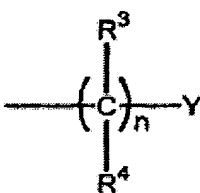
REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um farmacêuticamente aceitável sal, hidrato ou estereoisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da Fórmula I



em que:

A é



ou arila;

Y é -N(R⁵)R⁶ ou -OR⁶;

X é O, S ou -N(R⁷);

5 R¹ é R⁸, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinila C₂-C₆,
10 hidroxialquinila C₂-C₆, ou -C≡N;

R² é arila ou heteroarila;

R³ é -H, alquila C₁-C₆ que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, -(CR⁹R¹⁰)ₜ(arila), -(CR⁹R¹⁹)ₜ(heteroarila), -(CR⁹R¹⁰)ₜ(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)ₜ(heterociclila);

15 R⁴ é alquila C₁-C₆ que pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos, -(CR⁹R¹⁰)ₜ(arila), -(CR⁹R¹⁰)ₜ(heteroarila), -(CR⁹R¹⁰)ₜ(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)ₜ(heterociclila),

ou R³ e R⁴, juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ambos ligados, ligam-se para formar um heterocíclico C₃-C₁₀ ou sistema de
20 anel carbocíclico,

ou R⁴ e R⁷ ligam-se para formar um anel heterocíclico C₃-C₁₀;

R⁵ é -H, alquila C₁-C₈, -C(O)(CR⁹R¹⁰)ₜN(R⁷)₂, -C(O)(CR⁹R¹⁰)ₜ, -C(O)₂(CR⁹R¹⁰)ₜ, -(CR⁹R¹⁰)ₜ(arila), -(CR⁹R¹⁰)ₜ(heteroarila),

$-(CR^9R^{10})_t(\text{cicloalquila})$ ou $-(CR^9R^{10})_t(\text{heterociclila})$,

ou R^4 e R^5 ligam-se para formar um anel heterocíclico C_3-C_{10} ;

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de -H, alquila C_1-C_8 , -(alquila C_1-C_6)arila ou -C(O)(alquila C_1-C_6) ou R^6 e R^7 , juntos com os átomos aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros ou

R^5 e R^6 , juntos com o átomo de nitrogênio aos quais eles estão ligados, ligam-se para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros ou heteroarila;

R^8 é -H, alquila C_1-C_6 , -(alquila C_1-C_6)arila, arila ou heteroarila; e

R^9 , R^{10} , e R^{11} são independentemente selecionados de -H, alquila C_1-C_6 ou arila;

em que n é um número inteiro de 1 a 6; m é um número inteiro de 0 a 2; e cada t é independentemente um número inteiro de 0 a 3;

em que cada uma das porções de alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, e heterociclila e anéis heterocíclicos e carbocíclicos acima são opcional e independentemente substituídos por 1 a 3 substituintes selecionados de

amino,
arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituídos por 1 a 5 substituintes selecionados de

alcóxi C_1-C_6 ,

alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído por halo,

arila,

halo,

hidroxila,

heteroarila,

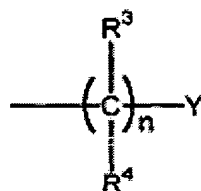
hidroxialquila C_1-C_6 ou

-NHS(O)₂-(alquila C₁-C₆);

alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ amino, alquênica C₂-C₆ ou alquinila C₂-C₆, em que cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,

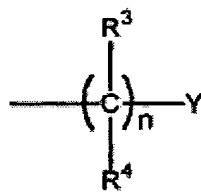
5 ciano,
 halo,
 hidroxila,
 nitro, ou
 -O-arila.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que A é



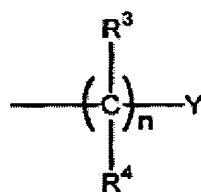
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado
pelo fato de que m, n, e t são 1.

15 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que A é



X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶) e m, n e t são 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que A é



20 X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é heteroarila, R³ é -H, R⁴ é
-(CR⁹R¹⁰)_t(arila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila) e m, n e t são 1, em que R⁵, R⁶ e

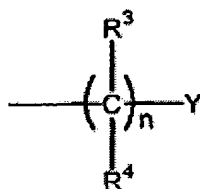
R^7 são -H e R^9 e R^{10} são independentemente selecionados de H ou alquila C_1 - C_3 .

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é um heteroarila bicíclico, R^4 é $-(CR^9R^{10})_t$ (arila monocíclico) ou $-(CR^9R^{10})_t$ (heteroarila bicíclico) e R^5 , R^6 , R^7 , R^9 e R^{10} são -H.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o grupo de heteroarila bicíclico de R^2 é isoquinolinila, 1H-indazolila, tiazolo[5,4-c]piridinila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, ftalazinila, indolin-2-onila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-onila, benzo[d]-isoxazolila, benzo[d]oxazol-2(3H)-onila, benzo[d]imidazol-2(3H)-onila ou 1,6-naftiridinila; e o grupo arila monocíclico de R^4 é fenila, clorofenila, (trifluorometil)fenila ou alcóxi (C_1 - C_6) fenila ou o grupo de heteroarila bicíclico de R^4 é 1H-indolila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o grupo heteroarila bicíclico de R^2 é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-6-ila, 3-amino-1H-indazol-5-ila, 3-amino-1H-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metilamino-1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ila, 1-hidroxi-ftalazin-6-ila, ftalazin-6-ila, indolin-2-on-5-ila, 3-metilindolin-2-on-5-ila, 3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3-(1H-imidazol-5-ilmetileno)indolin-2-on-5-ila, 3,3-difluoroindolin-2-on-5-ila, 3,4-diidroquinolin-2(1H)-on-6-ila, benzo[d]isoxazol-5-ila, 3-aminobenzo[d]isoxazol-5-ila, benzo[d]-oxazol-2(3H)-on-6-ila, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila; e o grupo arila monocíclico de R^4 é fenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 4-metoxifenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-(trifluorometil)fenila ou o grupo de heteroarila bicíclico de R^4 é 1H-indol-3-ila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é



X é -N(R⁷), Y é -N(R⁵)(R⁶), R² é um heteroarila bicíclico, R³ é -H, R⁴ é -(CR⁹R¹⁰)_t(arila monocíclico) e m, n e t são 1, em que R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são -H, o grupo heteroarila bicíclico de R² é isoquinolin-6-ila, 3-aminoisoquinolin-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 3-metil-1H-indazol-5-ila, tiazolopiridin-2-ila, benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-ila ou 1,6-naftiridin-2-ila e o grupo arila monocíclico de R⁴ é 4-clorofenila, 3-(trifluorometil)fenila ou 4-(trifluorometil)fenila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R¹ é -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanila, fenila, piridila ou -C≡N.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R¹ é -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, furanila, fenila, piridila ou -C≡N.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R¹ é -H, -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH ou furanila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R¹ é -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH ou furanila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R¹ é -(alquila C₁-C₆), -(alquila C₁-C₆)arila, arila, heteroarila, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ ou -C≡N.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R¹ é -(alquila C₁-C₆), heteroarila ou -CHR¹¹-O-R⁸.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que A é arila, X é -N(R⁷), R² é heteroarila e m é 1.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R² é um heteroarila bicíclico e R⁷ é -H.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que A é um arila monocíclico, R¹ é H, R² é tiazolo[5,4-c]piridin-2-ila e R⁷ é -H.

19. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-metil-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-fenilpropil)-5-(1H-indazol-5-il)-4-metiltiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(furan-2-il)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,

N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-feniltiazol-2-amina,

(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-il)metanol,

(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,

(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(1H-indazol-5-il)tiazol-4-il)metanol,

- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-5-il)-4-(metoximetil)tiazol-2-amina,
- 5 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-(1-metoxietil)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo-piridin-10 2-il)tiazol-2-il)acetamida,
- N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo(5,4-c]piridin-2-il)tiazo)-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 15 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)-4-((2,2,2-trifluoroetóxi)metil)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-4-(etoximetil)-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-20 (tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-etil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metil-5-(tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
- 25 N-((S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolo-piridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida,
- N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)acetamida,
- N-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(metoximetil)-5-(tiazolo[5,4-

- c]piridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-benzil-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-(tiazolo-piridin-
 2-il)tiazol-2-amina,
 5 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-N-benzil-5-(tiazolo-piridin-
 2-il)tiazol-2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo-piridin-2-il)tiazol-
 2-amina,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(tiazolo-piridin-2-il)tiazol-
 10 2-amina,
 N-(4-(metoximetil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-((S)-2-(2-
 morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida,
 4-(metoximetil)-N-((S)-2-(2-morfolinoetilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)
 propil)-5-(tiazolopiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 15 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)tiazol-5-il)-3,4-
 diidroquinolin-2(1H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzorditiazol-
 2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-1H-indazol-3-
 20 amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d] isoxazol-
 3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d] oxazol-
 2(3H)-ona,
 25 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
 benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-3,3-
 difluoroindolin-2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-indolin-

- 2-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
 benzo[d]tiazol-2(3H)-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)indolin-
 5 2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)-N-metil-1H-
 indazol-3-amina),
 6-(2-((S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
 benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 10 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-3-
 metilindolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1H-indazol-6-il)-tiazol-2-
 amina,
 (S)-4-(2-(2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
 15 benzamida,
 5-(2-(((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-1H-
 indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-
 il)benzo[d]isoxazol-3-amina,
 20 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-1H-
 indazol-3-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-1-
 metil)-1H-indazol-3-amina,
 5-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 25 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-
 2(3H)-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)-4-
 ((metilamino)metil)tiazol-2-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-1-metil-

- 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metoximetil)tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metóxi-
 5 metil)tiazol-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,
 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(2-oxoindolin-5-il)tiazol-4-carbonitrila,
 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(3-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tiazol-4-carbonitrila,
 10 2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-4-carbonitrila,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(ftalazin-6-il)tiazol-2-amina,
 6-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
 15 ftalazin-1-ol,
 N-((S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propil)-5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina,
 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 20 5-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-4-(metóxi-metil)tiazol-5-il)indolin-2-ona,
 5-(2-((S)-2-amino-3-fenilpropilamino)tiazol-5-il)-3-metilindolin-2-ona,
 N-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-(metoximetil)-5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina,
 25 Ditrifluoroacetatos de (E)-5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil-amino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-ona,
 Ditrifluoroacetatos de (Z)-5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propil-amino)tiazol-5-il)-3-(furan-2-ilmetileno)indolin-2-ona,
 (E)-3-((1H-imidazol-5-il)metileno)-6-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-

propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,

5-(2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilamino)tiazol-5-il)indolin-2-ona,

6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino) tiazol-5-il)-
isoquinolin-3-amina,

5 6-(2-((S)-2-Amino-3-(4-clorofenil)propilamino)tiazol-5-il)isoquinolin-3-
amina,

6-(2-((S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propilamino)tiazol-5-il)benzo[d] oxazol-
2(3H)-ona ou

4-(2-((S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propilamino)-5-(isoquinolin-6-
10 il)tiazol-4-il)-2-metilbut-3-in-2-ol,

ou um sal, hidrato ou estereoisômero deste farmacêuticamente aceitável.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende: um carreador farmacêuticamente aceitável e o composto como
definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18.

15 21. Composição de acordo com a reivindicação 20,
caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos uma agente
terapêutico adicional.

22. Método para tratar um distúrbio mediado por quinase em
um mamífero em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que
20 compreende: administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente
eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a
18 ou do composto como definido na reivindicação 19.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
pelo fato de que o distúrbio é mediado por IGF-1R, Receptor de Insulina,
25 KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC_{1/2}, SGK, LCK, BTK, Erk,
MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 ou um
complexo de CDK.

24. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
pelo fato de que o distúrbio é mediado por PKB.

25. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o método compreende a inibição seletiva de PKB.

26. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é câncer.

5 27. Método para tratar um distúrbio relacionado com a proliferação em um mamífero em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende: administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18 ou do composto como definido na reivindicação 19.

10 28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é o crescimento celular anormal.

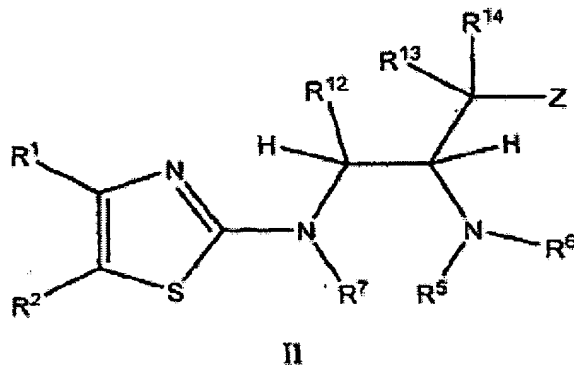
29. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é inflamação ou um distúrbio relacionado com a inflamação.

15 30. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é uma doença metabólica.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a doença metabólica é a diabetes.

20 32. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é câncer.

33. Composto, caracterizado pelo fato de que é da Fórmula II



em que:

R^1 é -H, halo, $-OR^8$, alquila C_1-C_6 , $-(\text{alquila } C_1-C_6)-O-R^8$, $-(\text{haloalquila } C_1-C_6)-O-R^8$, $-(\text{alquenila } C_2-C_6)-O-R^8$, $-(\text{alquila } C_1-C_6)N(R^7)_2$,

-(alquila C₁-C₆)arila, -C(O)R⁸, -C(O)O-R⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, alquinila C₂-C₆, (alquinila C₂-C₆)-O-R⁸, -(alquinila C₂-C₆)(cicloalquila C₃-C₈), -(alquinila C₂-C₆)(cicloalquenila C₅-C₈), -(alquinila C₂-C₆)-N(R⁷)S(O)₂-R⁸, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila;

5 R² é um sistema de anel carbocíclico ou é um sistema de anel heterocíclico;

R⁵ é -H, alquila C₁-C₈, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tN(R⁷)₂, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_t, -C(O)₂(CR⁹R¹⁰)_t, -(CR⁹R¹⁰)_t(arila), -(CR⁹R¹⁰)_t(heteroarila), -(CR⁹R¹⁰)_t(cicloalquila) ou -(CR⁹R¹⁰)_t(heterociclila);

10 R⁶ e R⁷, em cada caso, são independentemente selecionados de -H, alquila C₁-C₈, -(alquila C₁-C₆)arila ou -C(O)(alquila C₁-C₆);

R⁸ é selecionado de -H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)arila, arila, heteroarila, hidroxialquila C₁-C₆ ou -(alquila C₁-C₆)-O-(alquila C₁-C₆), cicloalquila ou heterociclila;

15 R⁹ e R¹⁰, em cada caso e R¹¹ são independentemente selecionados de -H, alquila C₁-C₆ ou arila;

R¹² é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-OR⁸, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

R¹³ é -H ou alquila C₁-C₆;

20 R¹⁴ é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸;

cada t é independentemente selecionado de 0, 1, 2 ou 3; e

Z é arila ou heteroarila;

25 em que cada uma das porções alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila acima e anéis heterocíclicos e carbocíclicos são opcional e independentemente substituídos por 1 a 3 substituintes selecionados de

amino,

arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente

substituídos por 1 a 5 substituintes selecionados de

alcóxi C₁-C₆,

alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por halo,

arila,

5 halo,

hidroxila,

heteroarila,

hidroxialquila C₁-C₆, ou

-NHS(O)₂-(alquila C₁-C₆);

10 alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxialcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ amino, alquenila C₂-C₆ ou alquinila C₂-C₆, em que cada um dos quais pode ser interrompido por um ou mais heteroátomos,

ciano,

15 halo,

hidroxila,

nitro,

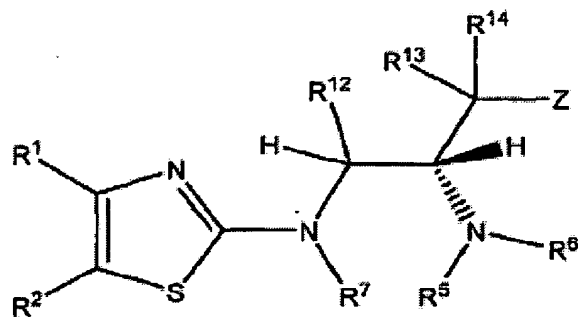
oxo,

-NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆)arila, -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆),

20 -N(alquila C₁-C₆)(CO)-O-(alquila C₃-C₆)arila, -N(alquila C₁-C₆)(CO)-O-(alquila C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquila C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(alquila C₁-C₆), -C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)₂, -(alquenila C₂-C₄)heterociclila ou -(alquenila C₂-C₄)cicloalquila, ou
-O-arila;

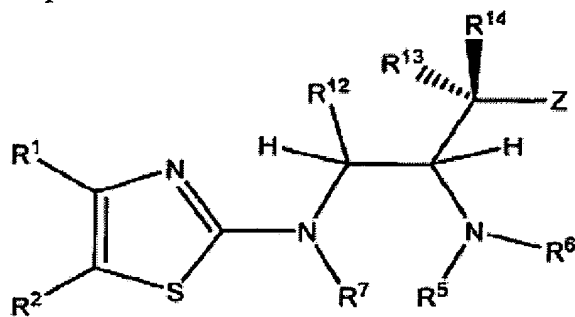
25 ou um sal, hidrato, estereoisômero ou mistura farmacêuticamente aceitável do mesmo.

34. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIA



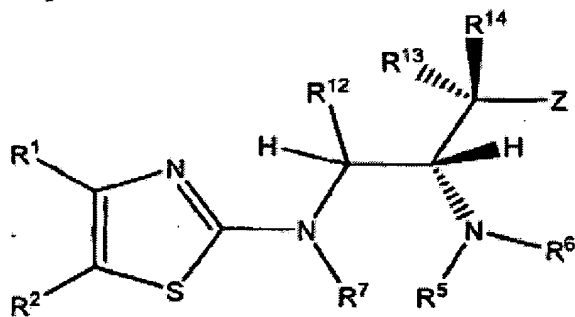
IIA.

35. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIB



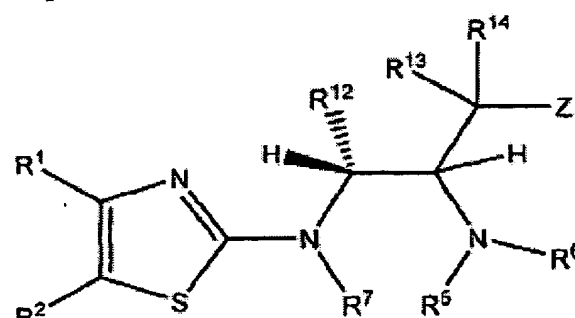
IIB.

36. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIC



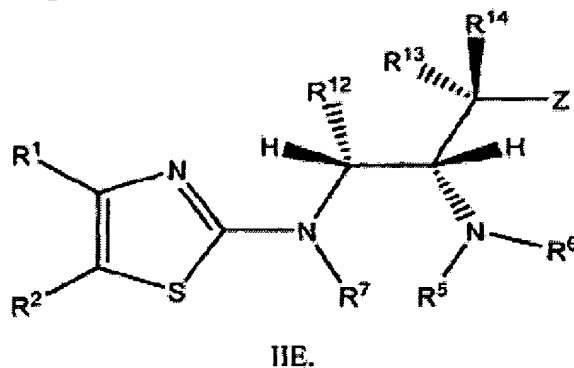
IIC.

5 37. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II tem a Fórmula IID



IID.

38. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II tem a Fórmula IIE



39. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^1 é -H.

5 40. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^{12} é -H ou alquila C_1-C_6 .

41. Composto de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que R^{12} é -H ou metila.

10 42. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^{13} é -H.

43. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^{14} é -H.

15 44. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^{14} é $-OR^8$, $-O-(\text{alquila } C_1-C_6)-OR^8$, alquila C_1-C_6 , alquenila C_1-C_6 , $-(\text{alquila } C_1-C_6)-OR^8$ ou $-(\text{alquila } C_1-C_6)-O-C(O)-R^8$.

45. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^{14} é selecionado de -H, metila, etila, propila, etenila, propenila, hidroximetila, metoximetila, $-CH_2-O-C(O)-(\text{alquila } C_1-C_6)$, 1-hidroxietila ou metoximetóxi.

20 46. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado de fenila opcionalmente substituído, indolila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, piridila opcionalmente substituído ou tiofenila opcionalmente substituído.

47. Composto de acordo com a reivindicação 46, caracterizado

pelo fato de que Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila ou tiofenila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(alquila C₁-C₆), -O-(alquila C₁-C₆)-Cl, -O-(alquila C₁-C₆)-OH, -alquila C₁-C₆, -OCF₃, -NH(CO)-
 5 O-(alquila C₁-C₆)arila ou -NH(CO)-O-(alquila C₁-C₆).

48. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado de fenila, indolila, naftila, piridila, tiofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila, 3-clorofenila, 3- trifluorometilfenila, 4-metoxifenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-(3-
 10 cloropropóxi)fenila, 4-(3-hidroxipropóxi)-fenila, 3,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-metilfenila, 3,4-difluorofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3,5-difluorofenila, 6-trifluorometilpiridin-3-ila, 5-metóxi-6-trifluorometilpiridin-3-ila,
 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 4-trifluorometoxifenila, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenila, 4-hidroxifenila, 3-
 15 metóxi-4-trifluorometilfenila, 3-hidróxi-4-trifluorometilfenila, 5-clorotiofen-2-ila, 3-fluoro-4-hidroxifenila ou um fenila substituído na posição 4 com -NHC(O)-O-CH₂-fenila.

49. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R⁷ é H.

20 50. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R⁵ e R⁶ são cada um H.

51. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R¹² é -H ou alquila C₁-C₆, R¹³ é -H e R¹⁴ é -H, -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou
 25 -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸.

52. Composto de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que R¹⁴ é -OR⁸, -O-(alquila C₁-C₆)-O-R⁸, alquila C₁-C₆, alquenila C₁-C₆, -(alquila C₁-C₆)-O-R⁸ ou -(alquila C₁-C₆)-O-C(O)-R⁸.

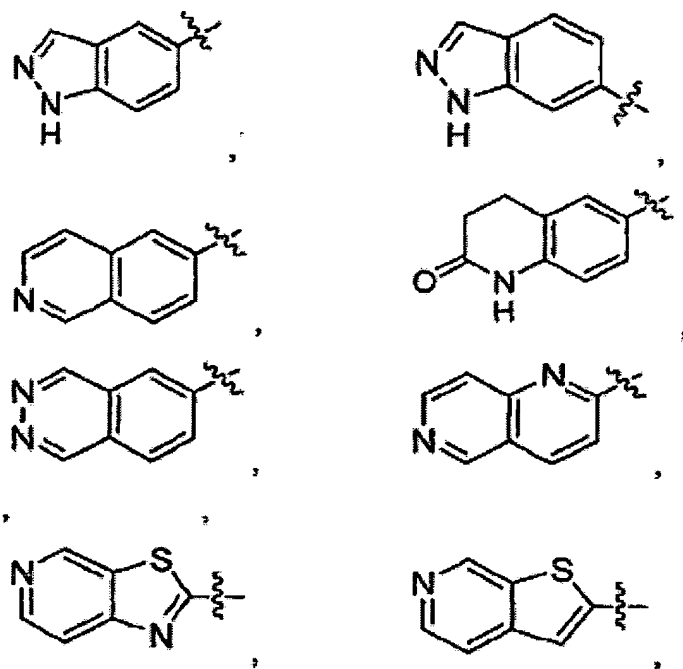
53. Composto de acordo com a reivindicação 52, caracterizado

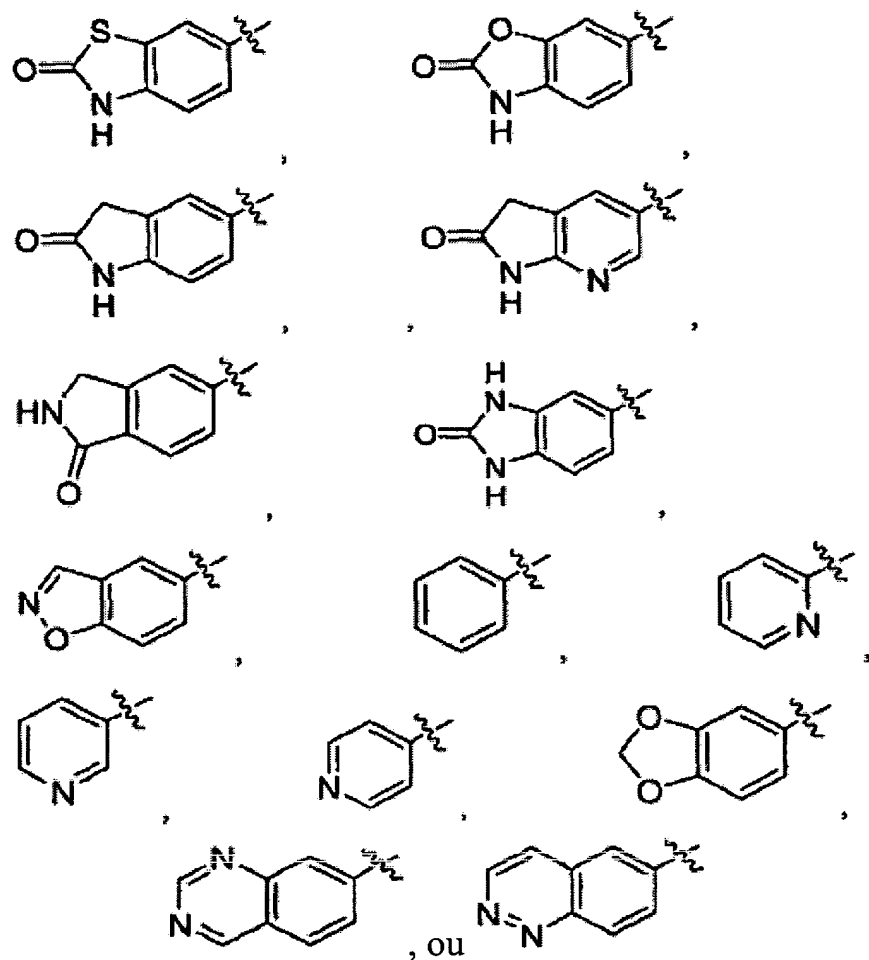
pelo fato de que R^5 , R^6 e R^7 são todos H.

54. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o sistema de anel carbocíclico ou o sistema de anel heterocíclico de R^2 compreende pelo menos um anel aromático.

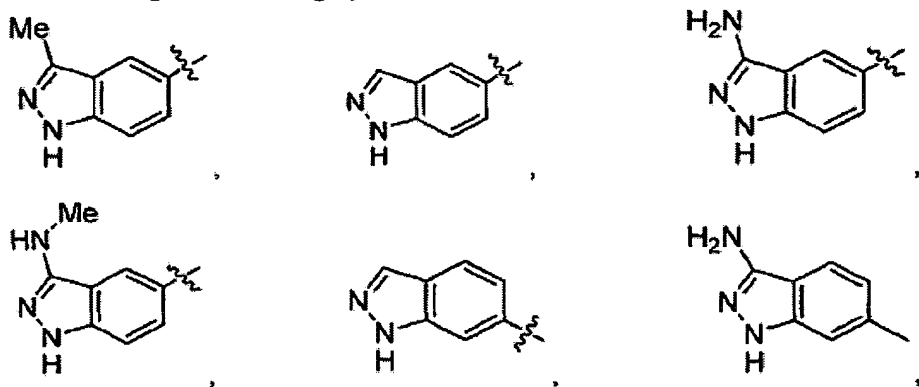
5 55. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado de fenila opcionalmente substituído, piridila, indazolila, isoquinolinila, tiazolopiridinila, benzotiazolonila, diidroquinolinonila, benzoisoxazolila, benzo-oxazonila, indolinonila, benzoimidazonila, ftalazinila, naftiridinila, tienopiridinila, benzodioxolila,
10 isoindolinonila, quinazolinila ou cinolinila.

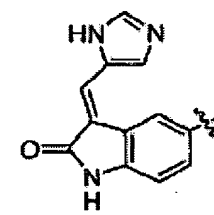
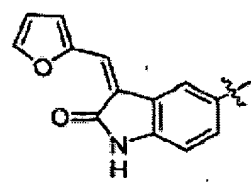
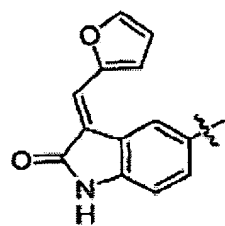
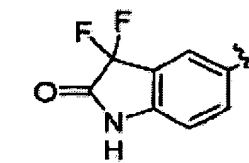
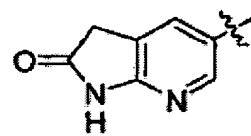
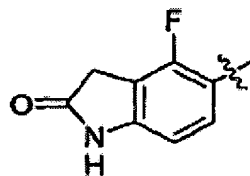
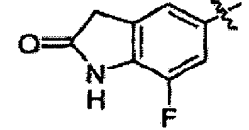
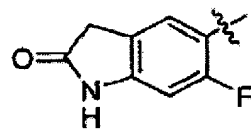
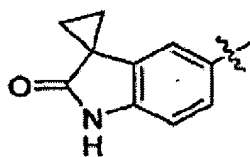
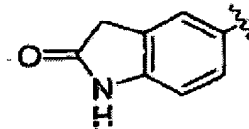
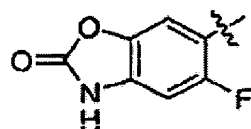
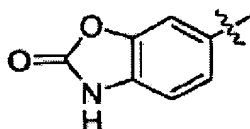
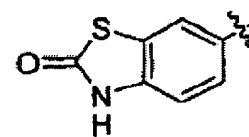
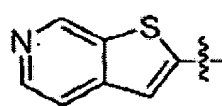
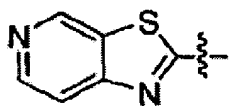
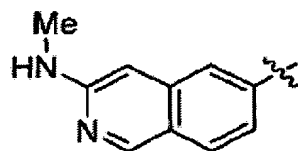
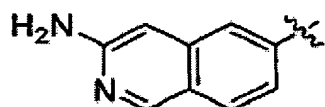
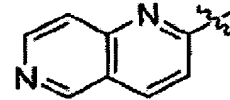
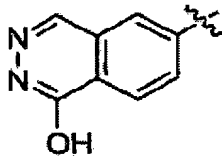
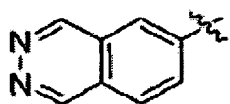
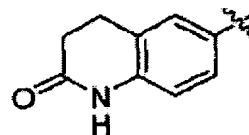
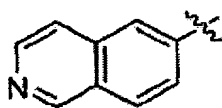
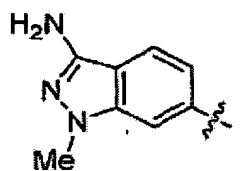
56. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado de um dos seguintes grupos que podem ser opcionalmente substituídos e onde a linha ondulada indica o ponto de ligação ao tiazol:

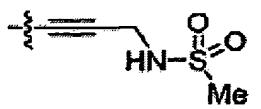




57. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado de um dos seguintes grupos onde a linha ondulada indica o ponto de ligação ao tiazol:







59. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende: um carreador farmaceuticamente aceitável e o composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 33 a 58.

60. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos um agente terapêutico adicional.

61. Método para tratar um distúrbio mediado por quinase em um mamífero em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende: administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 33 a 58.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é mediado por IGF-1R, Receptor de Insulina, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC_{1/2}, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 ou um complexo de CDK.

63. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é mediado por PKB.

64. Método de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o método compreende a inibição seletiva de PKB.

65. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o método compreende a inibição seletiva de PKB α .

66. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é câncer.

67. Método para tratar um distúrbio relacionado com a proliferação em um mamífero em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende: administrar ao mamífero uma quantidade

terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 33 a 58.

68. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é o crescimento celular anormal.

5 69. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é inflamação ou um distúrbio relacionado com a inflamação.

70. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é uma doença metabólica.

10 71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a doença metabólica é a diabetes.

72. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é câncer.

15 73. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que o câncer é um tumor sólido.

74. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18 ou 19, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar uma doença mediada por PKB.

20 75. Uso de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que a doença é mediada por PKB α .

76. Uso de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que a doença é câncer.

77. Uso de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o câncer é um tumor sólido.

25 78. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 33 a 58, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar uma doença mediada por PKB.

79. Uso de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a doença é mediada por PKB α .

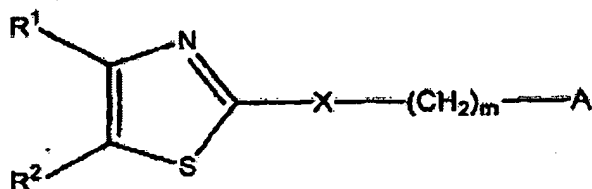
80. Uso de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a doença é câncer.

81. Uso de acordo com a reivindicação 80, caracterizado pelo fato de que o câncer é um tumor sólido.

RESUMO

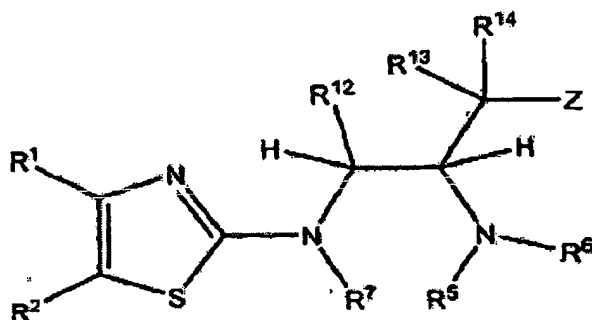
“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO MEDIADO POR QUINASE EM UM MAMÍFERO E PARA TRATAR UM DISTÚRBIO RELACIONADO COM A PROLIFERAÇÃO EM UM MAMÍFERO, E, USO DO COMPOSTO”

A invenção diz respeito a compostos de tiazol da Fórmula (I)



I

e Fórmula (II)



II

e composições destes úteis para tratar doenças mediadas por quinase de proteína B (PKB) onde as variáveis têm as definições aqui fornecidas. A invenção também diz respeito ao uso terapêutico de tais compostos de tiazol e composições destes no tratamento de estados de doença associados com o crescimento celular anormal, câncer, inflamação, e distúrbios metabólicos.