República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0418082-8 B1

BRPI0418082B1

(22) Data do Depósito: 24/12/2004

(45) Data de Concessão: 24/09/2019

(54) Título: DERIVADOS DE TIAZOL ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A2A

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; C07D 417/14; C07D 491/113; C07D 487/04; C07D 498/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 26/12/2003 JP 2003-432777.

(73) Titular(es): KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD..

(72) Inventor(es): TAKAO NAKAJIMA; MASAMORI SUGAWARA; SHIN-ICHI UCHIDA; TETSUJI OHNO; YUJI NOMOTO; NORIAKI UESAKA; YOSHISUKE NAKASATO.

(86) Pedido PCT: PCT JP2004019778 de 24/12/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/063743 de 14/07/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/06/2006

(57) Resumo: "ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ADENOSINA A~ 2A~, AGENTE PARA TRATAR E/OU PREVENIR DOENÇAS, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR DOENÇAS ASSOCIADAS COM RECEPTOR DE ADENOSINA A~ 2A~". Um antagonista de receptor de adenosina A~ 2A~ que contém como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol representado por uma fórmula geral (1), ou um sal farmacologicamente aceitável do derivado, (em que n é um número inteiro de 0 a 3; R^ 1^ é cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído; R^ 2^ é halogênio, alquila inferior substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, -COR^ 8^, ou análogos; R^ 3^ e R^ 4^ pode ser igual ou diferente, e cada um representa um átomo de hidrogênio, alquila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, COR^ 12^, etc)

DERIVADOS DE TIAZOL ÚTEIS COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A}

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se, por exemplo, a antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} compreendendo um derivado de tiazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como o ingrediente ativo, etc.

ARTE ANTERIOR

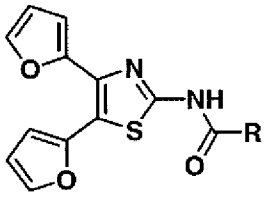
É de conhecimento geral que adenosina abrange amplamente em um corpo vivo e apresenta vários efeitos fisiológicos sobre o sistema nervoso central, o músculo cardíaco, o rim, o pulmão, o músculo liso e análogos via seu receptor. Até aqui conhece-se quatro subtipos de receptores de adenosina, A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3. Espera-se que os respectivos agonistas e antagonistas de receptor seletivos para subtipo respectivo apresentem seus efeitos farmacêuticos com base nos significados fisiológicos do subtipo e da distribuição biológica dos mesmos. Entre estes, os receptores de A_{2A} estão localizados no cérebro, particularmente no *corpus striatum* do mesmo, e como uma de suas funções, reporta-se a inibição da liberação de neurotransmissor (*European Journal of Pharmacology*, vol. 168, p. 285, 1989). Assim, pode-se esperar antagonistas para o receptor de adenosina A_{2A} venham a desempenhar como agentes para prevenir e/ou tratar doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia da AIDS, encefalopatia espongiforme transmissível, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, atrofia de sistema múltiplo, isquemia cerebral, distúrbio de déficit de atenção hiperatividade, distúrbio do sono, cardiopatia isquêmica, claudicação intermitente, diabetes, distúrbios de ansiedade (p. ex., ataque de pânico e distúrbio de pânico, fobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio

do estresse pós-traumático, distúrbio do estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, sintomas físicos de ansiedade ou causados por substância), distúrbios do humor (p. ex., depressão, distúrbio distímico, distúrbio circulatório-humor), síndrome da perna inquieta (RLS), dependência de droga (p. ex., dependência de álcool), distúrbio da alimentação, epilepsia, enxaqueca e dor sistêmica músculoesquelética crônica.

Por outro lado, conhece-se um grande número de compostos apreseentando esqueleto tiazol (por exemplo, ver Patentes US nums. 5.314.889 e 5.189.049; Pedido de Patente Japonesa nº 335680/2003, Pedido Publicado Não-examinado de Patente Japonesa nº 53566/2002, Pedidos de Patentes Japonesas nums. 209284/1999 e 087490/1998; WO93/21168, WO96/16650, WO97/03058, WO01/52847, WO01/53267, WO01/74811, WO02/053156, WO02/053161, WO02/094798, WO03/000257, WO03/062215, WO03/062233, WO03/072554, WO03/075923, WO2004/002481, WO2004/014884, WO2004/041813 e análogos); e como derivados de tiazol apresentando antagonismo de receptor de adenosina, conhece-se derivados de tiazol apresentando antagonismo de receptor de adenosina A_3 (ver WO99/21555 e Pedido Publicado Não-examinado de Patente Japonesa nº 114779/2001), derivados de tiazol apresentando antagonismo de receptor de adenosina A_{2B} e antagonismo de receptor de adenosina A_3 (ver WO99/64418 e Publicação de Pedido de Patente US nº 2004-0053982), e derivados de tiazol apresentando antagonismo de receptor de adenosina A_1 e antagonismo de receptor de adenosina A_{2A} (ver WO03/039451).

Além disso, derivados de tiazol apresentando grupo furila na posição 4 dos mesmos são conhecidos (ver patente US nº 6,489,476; WO02/03978, WO01/47935, WO00/38666, WO00/14095; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2002, vol. 38, p. 873; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1974, vol. 8, p. 25; *Journal of Medicinal Chemistry*, 1970, vol. 13, p.

638; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1969, vol. 3, p. 498; *Journal of Organic Chemistry*, 1962, vol. 27, p. 1351).



(A)

(sendo que R representa fenilmetila, 2-furila, 4-fluorofenila, 2-fluorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-nitrofenila, 2-nitrofenila, 4-bromofenila, 3-bromofenila, 2-bromofenila, 2-clorofenila, 3-bromo-2-methoxifenila, 4-t-butilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 4-metoxifenila, 2-metoxifenila ou fenila).

Da mesma forma, derivados de tiazol representados [pela] fórmula geral (A) descrita acima são registrados como uma biblioteca química no banco de dados CAS REGISTRY (Númeos de registro 341929-13-3, 341929-11-1, 341929-09-7, 341929-07-5, 341929-05-3, 341929-04-2, 341929-02-0, 341929-00-8, 341928-98-1, 341928-96-9, 341928-94-7, 341928-92-5, 341928-90-3, 341928-88-9, 341928-86-7, 341928-84-5, 341928-82-3 e 341928-80-1).

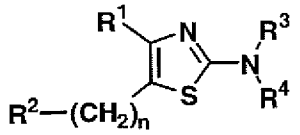
REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

Um objeto da presente invenção consiste em proporcionar, por exemplo, antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} compreendendo um derivado de tiazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como o ingrediente ativo, e derivados de tiazol ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo que apresentam um antagonismo de receptor de adenosina A_{2A} e que são úteis para prevenir e/ou tratar de doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}.

A invenção refere-se aos seguintes, de (1) a (118):

(1) Um antagonista de receptor de adenosina A_{2A} compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol

representado por uma fórmula geral (I):



(I)

{sendo que;

n representa um número inteiro de 0 a 3;

R_1 representa cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído;

R^2 representa um halogênio,

aquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

cicloalquila substituído ou não substituído,

arila substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

$-NR_5R_6$ (sendo que

R_5 e R_6 pode ser igual ou diferente, e cada um representa

um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,
alcanoíla inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído,
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou
alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído),
$-OR^7$ (sendo que
R^7 representa um átomo de hidrogênio,
alquila inferior substituído ou não substituído,
alcanoíla inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou
alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído),
ou
$-COR_8$ [sendo que
R^8 representa um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,
alquenila inferior substituído ou não substituído,
alquinila inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
$-NR_9R_{10}$ (sendo que
R^9 e R^{10} pode ser igual ou diferente, e cada um representa
um átomo de hidrogênio,
alquila inferior substituído ou não substituído,
alquenila inferior substituído ou não substituído,
alquinila inferior substituído ou não substituído,
alcanoíla inferior substituído ou não substituído,
alcóxi inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído),

ou

-OR^{11} (sendo que

R^{11} representa um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

cicloalquila substituído ou não substituído

arila substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído)]; e

R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa

um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

-COR^{12} [sendo que

R^{12} representa um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,
alquinila inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
$-NR^{13}R^{14}$ (sendo que
R^{13} e R^{14} pode ser igual ou diferente, e cada um representa
um átomo de hidrogênio,
alquila inferior substituído ou não substituído,
alquenila inferior substituído ou não substituído,
alquinila inferior substituído ou não substituído,
alcanoíla inferior substituído ou não substituído,
alcóxi inferior substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído
arila substituído ou não substituído,
aralquila substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,
alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,
ou
alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído),

ou

-OR^{15} (sendo que

R^{15} representa um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

cicloalquila substituído ou não substituído

arila substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído)];

desde que,

quando R_1 é fenila substituído ou não substituído e n é 0, então R^2 não é 6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il} substituído ou não substituído,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(2) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é arila substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(3) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(4) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico substituído

ou não substituído.

(5) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é um grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído ou não substituído.

(6) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é um grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio.

(7) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que R^1 é furila substituído ou não substituído.

(8) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (7) acima, sendo que n é 0.

(9) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é alquila inferior substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou -COR^8 (sendo que R^8 tem o mesmo significado como definido acima).

(10) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é arila substituído ou não substituído.

(11) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(12) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é um grupo

heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído.

(13) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(14) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (8) acima, sendo que R^2 é $-COR^8$ (sendo que R^8 tem o mesmo significado como definido acima).

(15) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é um átomo de hidrogênio, alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(16) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(17) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(18) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14), sendo que R^8 é arila substituído ou

não substituído.

(19) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(20) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído.

(21) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (9) e (14) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio.

(22) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 é um átomo de hidrogênio.

(23) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 é alquila inferior ou aralquila.

(24) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é $-COR^{12}$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima).

(25) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é $-COR^{12a}$ (sendo que R^{12a} é alquila inferior substituído ou não substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído).

(26) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é -COR^{12b} (sendo que R^{12b} é fenila substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído).

(27) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é -COR^{12c} (sendo que R^{12c} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou metila heterocíclico aromático substituído ou não substituído).

(28) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (27) acima, sendo que R^{12c} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído.

(29) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é -COR^{12d} (sendo que R^{12d} é arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído).

(30) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (29) acima, sendo que R^{12d} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído.

(31) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é -COR^{12e} (sendo que R^{12e} é alcóxi inferior substituído ou não substituído).

(32) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é -COR^{12f} [sendo que R^{12f} é -$NR^{13}R^{14}$ (sendo que R^{13} e R^{14} têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente)].

(33) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (32) acima, sendo que R^{13} é um átomo de hidrogênio.

(34) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo

com o (22) ou (23) acima, sendo que R^4 é $-COR^{12g}$ [sendo que R^{12g} é alquila inferior substituído ou não substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no arila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12g} em $-COR^{12g}$)", aralquila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção arila do aralquila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do aralquila se liga à porção arila do mesmo"), um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no grupo heterocíclico aromático substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12g} no $-COR^{12g}$"), alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção heterocíclica aromática do alquila heterocíclico aromático substituídos" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do alquila heterocíclico aromático se liga à porção heterocíclica aromática do mesmo")].

(35) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12}$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima).

(36) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12a}$ (sendo que R^{12a} tem o mesmo significado como definido acima).

(37) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12b}$ (sendo que R^{12b} tem o mesmo

significado como definido acima).

(38) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12c}$ (sendo que R^{12c} tem o mesmo significado como definido acima).

(39) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12d}$ (sendo que R^{12d} tem o mesmo significado como definido acima).

(40) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12e}$ (sendo que R^{12e} tem o mesmo significado como definido acima).

(41) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12f}$ (sendo que R^{12f} tem o mesmo significado como definido acima).

(42) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa $-COR^{12g}$ (sendo que R^{12g} tem o mesmo significado como definido acima).

(43) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (1) acima, sendo que n é 0; R^1 é um grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio; e R^2 é $-COR^{8a}$ (sendo que R^{8a} representa um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído).

(44) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com o (43) acima, sendo que R^1 é furila substituído ou não substituído.

(45) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo

com o (43) ou (44) acima, sendo que R^{8a} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio.

(46) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) e de (43) a (45) acima, sendo que R^3 é um átomo de hidrogênio; e R^4 é alquila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(47) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) e de (43) a (45) acima, sendo que R^3 é um átomo de hidrogênio,; e R^4 é alquila inferior, aralquila, ou alquila heterocíclico aromático.

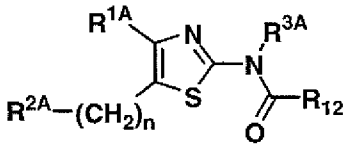
(48) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) e de (43) a (45) acima, sendo que R^3 é um átomo de hidrogênio; e R^4 é alquila inferior, ou aralquila.

(49) O antagonista de receptor de adenosina A_{2A} de acordo com qualquer um dos de (1) a (21) e de (43) a (45) acima, sendo que R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente, e cada um representa alquila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

(50) Um agente para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A} compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (1) a (49) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(51) O agente para tratar e/ou prevenir de acordo com o (50) acima, sendo que a doença associada com receptor de adenosina A_{2A} é doença de Parkinson.

(52) Um derivado de tiazol representado por uma fórmula (IA):



(IA)

[sendo que

R^{1A} representa um grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio (excluindo um grupo selecionado de 5-fosfonofuran-2-ila e 5-nitrofuran-2-ila);

R^{12} e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente;

R^{3A} representa um átomo de hidrogênio;

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

ou

$-COR^{12A}$ (sendo que R^{12A} tem o mesmo significado que o de R^{12}); e

R^{2A} representa alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

cicloalquila substituído ou não substituído

arila substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não

substituído (excluindo 2-furila),

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

$-NR_5R_6$ (sendo que R_5 e R_6 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente),

$-OR^7$ (sendo que R^7 tem o mesmo significado como definido acima), ou

$-COR^8$ (sendo que R^8 tem o mesmo significado como definido acima)],

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(53) O derivado de tiazol de acordo com o (52) acima, sendo que R^{1A} é furila substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(54) O derivado de tiazol de acordo com o (52) acima ou (53), sendo que n é 0, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(55) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é alquila inferior substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou $-COR^8$ (sendo que R^8 tem o mesmo significado como definido acima), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(56) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é arila substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(57) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático

substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(58) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(59) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(60) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (54) acima, sendo que R^{2A} é $-COR^8$ (sendo que R^8 tem o mesmo significado como definido acima), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(61) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é um átomo de hidrogênio, alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(62) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(63) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(64) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é arila substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(65) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(66) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(67) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(68) O derivado de tiazol de acordo com o (60) acima, sendo que R^8 é alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído (excluindo um grupo heterocíclico substituído ou não substituído apresentando um átomo de nitrogênio e ligante a -CO- de $-COR^8$ via o átomo de nitrogênio do mesmo), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(69) O derivado de tiazol de acordo com o (68) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(70) O derivado de tiazol de acordo com o (68) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(71) O derivado de tiazol de acordo com o (68) acima, sendo que R^8 é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(72) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (71) acima, sendo que R^{3A} é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(73) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (71) acima, sendo que R^{3A} é alquila inferior ou aralquila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(74) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (71) acima, sendo que R^{3A} é $-COR^{12A}$ (sendo que R^{12A} tem o mesmo significado como definido acima), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(75) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é alquila inferior substituído ou não substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(76) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é fenila substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico

aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(77) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou metila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(78) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(79) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(80) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(81) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é alcóxi inferior substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(82) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é $-NR^{13A}R^{14A}$ (sendo que R^{13A} e R^{14A} têm os mesmos significados como R^{13} e R^{14} definido acima, respectivamente), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(83) O derivado de tiazol de acordo com o (82) acima, sendo que R^{13A} é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(84) O derivado de tiazol de acordo com o (74) acima, sendo que R^{12A} é alquila inferior substituído ou não substituído, alcóxi inferior

substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no arila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12A} em -COR^{12A}"), aralquila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção arila do aralquila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do aralquila se liga à porção arila do mesmo"), um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no grupo heterocíclico aromático substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12A} em -COR^{12A}"), alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção heterocíclica aromática do alquila heterocíclico aromático substituídos" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do alquila heterocíclico aromático se liga à porção heterocíclica aromática do mesmo"), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(85) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é alquila inferior substituído ou não substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(86) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é fenila substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(87) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou metila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(88) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é metila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(89) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(90) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(91) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é alcóxi inferior substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

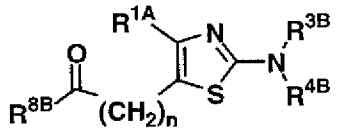
(92) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é $-NR^{13}R^{14}$ (sendo que R^{13} e R^{14} têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(93) O derivado de tiazol de acordo com o (92) acima, sendo que R^{13} é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(94) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (84) acima, sendo que R^{12} é alquila inferior substituído ou não

substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no arila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12} em -COR^{12}"), aralquila substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção arila do aralquila substituído" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do aralquila se liga à porção arial do mesmo"), um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte no grupo heterocíclico aromático substituído" não seja adjacente ao "sítio em que -CO- se liga a R^{12} em -COR^{12}"), alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído (desde que o "sítio a ser substituído pelo substituinte na porção heterocíclica aromática do alquila heterocíclico aromático substituídos" não seja adjacente ao "sítio em que a porção alquila do alquila heterocíclico aromático se liga à porção heterocíclica aromática do mesmo"), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(95) Um derivado de tiazol representado por uma fórmula (IB):



(IB)

(sendo que

n e R^{1A} têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente;

R^{3B} representa um átomo de hidrogênio,

alquila inferior substituído ou não substituído,

alquenila inferior substituído ou não substituído,

alquinila inferior substituído ou não substituído,

aralquila substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído;

R^{4B} representa alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído; e

R^{8B} representa um átomo de hidrogênio, alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído,

um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído,

alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou

alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(96) O derivado de tiazol de acordo com o (95) acima, sendo que R^{1A} é furila substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo.

(97) O derivado de tiazol de acordo com o (95) ou (96) acima, sendo que n é 0, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(98) O derivado tiazol de acordo com qualquer um dos de (95) a (97) acima, sendo que R^{8B} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(99) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (95) a (97) acima, sendo que R^{8B} é um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(100) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (95) a (97) acima, sendo que R^{8B} é tetraidropiranila substituído ou não substituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(101) O derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (95) a (100) acima, sendo que R^{3B} é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(102) O derivado de tiazol de acordo com o (101) acima, sendo que R^{4B} é alquila inferior, aralquila ou aralquila heterocíclico aromático, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(103) O derivado de tiazol de acordo com o (101) acima, sendo que R^{4B} é alquila inferior ou aralquila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(104) Uma composição farmacêutica compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

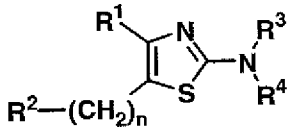
(105) Um antagonista de receptor de adenosina A_{2A} compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(106) Um agente para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A} compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(107) Um agente para tratar e/ou prevenir doenças do sistema nervoso central compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(108) Um agente para tratar e/ou prevenir doença de Parkinson compreendendo, como o ingrediente ativo, um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(109) Um método para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado de tiazol representado por uma fórmula geral (I):



(I)

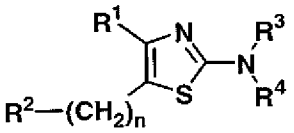
(sendo que n, R^1, R^2, R^3 e R^4 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(110) Um método para tratar e/ou prevenir doença de Parkinson, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(111) Um método para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(112) Um método para tratar e/ou prevenir doenças do sistema nervoso central, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

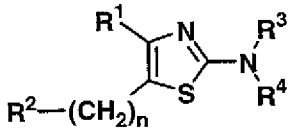
(113) Uso de um derivado de tiazol representado por uma fórmula geral (I):



(I)

(sendo que n, R^1, R^2, R^3 e R^4 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um agente para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}.

(114) Uso de um derivado de tiazol representado por uma fórmula geral (I):



(I)

(sendo que n, R^1, R^2, R^3 e R^4 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2A}.

(115) Uso de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um agente para tratar e/ou prevenir doença de Parkinson.

(116) Uso de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo para a fabricação de um agente para tratar e/ou prevenir doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}.

(117) Uso de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um agente para tratar e/ou prevenir doenças do sistema nervoso central.

(118) Uso de um derivado de tiazol de acordo com qualquer um dos de (52) a (103) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de an antagonista de receptor de adenosina A_{2A}.

A seguir, os compostos representados pela fórmula geral (I) são referidos como Compostos (I), e o mesmo aplica-se a compostos de outros números de fórmula.

Na definição de cada grupo na fórmula geral (I), fórmula geral (IA) e fórmula geral (IB):

(i) Exemplos da porção alquila inferior do alquila inferior, o alcóxi inferior e o alcanoíla inferior incluem alquila linear ou ramificado apresentando de 1 a 10 átomos de carbono, como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, heptila, octila, nonila e decila.

(ii) Exemplos do alquenila inferior incluem alquenila linear ou ramificado apresentando de 2 a 10 átomos de carbono, como vinila, alila, 1-propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila e decenila.

(iii) Exemplos do alquinila inferior incluem um alquinila linear ou ramificado apresentando de 2 a 10 átomos de carbono, como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila e decinila.

(iv) Exemplos do cicloalquila incluem um cicloalquila apresentando de 3 a 8 átomos de carbono, como ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

(v) Exemplos da porção arila do arila e do aralquila incluem arila apresentando de 6 a 10 átomos de carbono, como fenila e naftila.

(vi) Exemplos da porção heterocíclica aromática do grupo heterocíclico aromático, do alquila heterocíclico aromático e do metila heterocíclico aromático incluem grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos com 5 membros ou 6 membros contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre; ou grupos heterocíclicos aromáticos de anel condensado bicíclico ou tricíclico contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre em que anéis com de 4 a 8 membros são condensados;, como incluindo furila, tienila, pirrolila, piridila, N-oxopiridila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, quinolila, isoquinolila, quinazolinila e furo[2,3-b]piridila.

(vii) Exemplos do grupo heterocíclico aromático monocíclico incluem os grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos com 5 membros ou 6 membros descritos nos exemplos acima do grupo heterocíclico aromático (vi), como furila, tienila, pirrolila, piridila, N-oxopiridila, pirazinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirimidinila e piridazinila.

(viii) Exemplos do grupo heterocíclico aromático com 5 membros incluem os grupos heterocíclicos aromáticos com 5 membros descritas nos exemplos acima do grupo heterocíclico aromático monocíclico (vii), como furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila e oxadiazolila.

(ix) Exemplos do grupo heterocíclico aromático com 5

membros contendo pelo menos um átomo de oxigênio incluem os grupos heterocíclicos aromáticos com 5 membros contendo pelo menos um átomo de oxigênio dos grupos heterocíclicos aromáticos com 5 membros descritas nos exemplos acima do grupo heterocíclico aromático com 5 membros (viii), como furila, oxazolila, isoxazolila e oxadiazolila.

(x) Exemplos da porção heterocíclica alicíclica do grupo heterocíclico alicíclico, o alquila heterocíclico alicíclico e o metila heterocíclico alicíclico incluem grupos heterocíclicos alicíclicos monocíclicos com de 3 membros a 6 membros contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre; ou grupos heterocíclicos alicíclicos de anel condensado bicíclico ou tricíclico contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre em que anéis com de 4 a 8 membros são condensados; como pirrolidinila, imidazolidinila, tiazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, oxazolinila, dioxolanila, dioxanila, dioxepanila, diidropiridila, tetraidropiridila, piranila, diidropiranila, tetraidropiranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, indolinila, isoindolinila, octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinila, diidropiridazinila, oxiranila, oxetanila, oxolanila, tiolanila, tianila, aziridinila, azetidinila, azolidinila, peridroxazepinila, peridrotiazepinila, peridroazepinila, peridroazocinila, peridrodiazepinila, succinimido, ftalimido, glutarimido, 1,3-benzodioxolila, 1,4-benzodioxanila, 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepinila, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanila, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanila, octaidropirrolo[1,2-a]pirazinila, octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinila e octaidropirazino[2,1-c][1,4]tiazinila.

(xi) Exemplos do grupo heterocíclico alicíclico contendo pelo menos um átomo de oxigênio incluem os grupos heterocíclico alicíclico contendo pelo menos um átomo de oxigênio descrito nos exemplos acima do

grupo heterocíclico alicíclico (x), como morfolinila, morfolino, oxazolinila, dioxolanila, dioxanila, dioxepanila, piranila, diidropiranila, tetraidropiranila, octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinila, oxiranila, oxetanila, oxolanila, peridroxazepinila, 1,3-benzodioxolila, 1,4-benzodioxanila, 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepinila, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanila, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanila e octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinila.

(xii) Exemplos do grupo heterocíclico apresentando um átomo de nitrogênio e ligando a -CO- de -COR^8 via o átomo de nitrogênio incluem grupos heterocíclicos monocíclicos com 5 membros ou 6 membros contendo pelo menos um átomo de nitrogênio (os grupos heterocíclicos monocíclicos podem conter qualquer outro átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre); ou grupos heterocíclicos de anel condensado bicíclico ou tricíclico contendo pelo menos um átomo de nitrogênio em que anéis com de 3 a 8 membros são condensados (os grupos heterocíclicos com anel condensado podem conter qualquer outro átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre); como 1-pirrolila, 1-pirrolidinila, morfolino, tiomorfolino, 1-pirazolidinila, piperidino, 1-piperazinila, 1-homopiperazinila, 1-aziridinila, 1-azetidinila, 1-azolidinila, 1-peridroazepinila e 1-peridroazocinila.

(xiii) Exemplos da porção alquileno do aralquila, o alquila heterocíclico aromático e o alquila heterocíclico alicíclico incluem alquileno linear ou ramificado apresentando de 1 a 10 átomos de carbono, como um produzido removendo-se cada átomo de hidrogênio de grupos descritos nos exemplos acima de alquila inferior (i).

(xiv) O halogênio significa cada átomo de flúor, cloro, bromo e iodo.

(xv) Exemplos dos substituintes (A) no alquila inferior substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser também ou diferentes, como halogênio, hidróxi, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi,

formila, alcóxi inferior substituído ou não substituído, alcanoilóxi inferior substituído ou não substituído, alquilsulfanila inferior substituído ou não substituído, alquilamino inferior substituído ou não substituído, di(alquila inferior)amino substituído ou não substituído, adamantilamino substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arilóxi substituído ou não substituído e óxi heterocíclico substituído ou não substituído.

Nos exemplos dos substituintes (A), exemplos dos substituintes (a) no alcóxi inferior substituído, o alcanoilóxi inferior substituído, o alquilsulfanila inferior substituído, o alquilamino inferior substituído e o di(alquila inferior)amino substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como halogênio, hidróxi, hidroxiimino, metoxiimino, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi, cicloalquila, alcóxi inferior substituído ou não substituído, alcanoilóxi inferior substituído ou não substituído, alquilamino inferior substituído ou não substituído, di(alquila inferior)amino substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, arilóxi e óxi heterocíclico.

Nos exemplos dos substituintes (a), exemplos dos substituintes (b) no alcóxi inferior substituído, o alcanoilóxi inferior substituído, o alquilamino inferior substituído e o di(alquila inferior)amino substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como halogênio, hidróxi, amino, alcóxi inferior, alquilamino inferior, di(alquila inferior)amino, arila, um grupo heterocíclico alicíclico e um grupo heterocíclico aromático.

Nos exemplos dos substituintes (a), exemplos dos substituintes (c) no arila substituído e o grupo heterocíclico aromático substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (b), e alquila inferior.

Nos exemplos dos substituintes (a), exemplos dos substituintes (d) no grupo heterocíclico alicíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (b), alquila inferior e oxo.

Nos exemplos dos substituintes (A), exemplos dos substituintes (e) no adamantilamino substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi, oxo e formila.

Nos exemplos dos substituintes (A), exemplos dos substituintes (f) no cicloalquila substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos nos exemplos dos substituintes (a), alquila inferior, oxo e formila.

Nos exemplos dos substituintes (A), exemplos dos substituintes (g) no arilóxi substituído e no óxi heterocíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como halogênio, hidróxi, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi, formila, alquila inferior substituído ou não substituído, alcanoíla inferior substituído ou não substituído, cicloalquila, alcóxi inferior, alquilsulfanila inferior, alquilsulfonila inferior, alcoxicarbonila inferior, alquilaminocarbonila inferior, di(alquila inferior)aminocarbonila, alquilamino inferior, di(alquila inferior)amino, arila, um grupo heterocíclico alicíclico, um grupo heterocíclico aromático, arilóxi e óxi heterocíclico.

Nos exemplos dos substituintes (g), exemplos dos substituintes no alquila inferior substituído e no alcanoíla inferior substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (b).

Nos exemplos dos substituintes (A), os substituintes (a), os substituintes (b), os substituintes (c), os substituintes (d), os substituintes (e), os substituintes (f) e os substituintes (g), exemplos da porção alquila inferior

do alquila inferior, o alcóxi inferior, o alcanoíla inferior, o alcanoilóxi inferior, o alquilsulfanila inferior, o alquilsulfonila inferior, o alcoxicarbonila inferior, o alquilaminocarbonila inferior, o di(alquila inferior)aminocarbonila, o alquilamino inferior e o di(alquila inferior)amino; o cicloalquila; a porção arila do arila e o arilóxi; o grupo heterocíclico alicíclico; o grupo heterocíclico aromático; e o halogênio têm os mesmos significados que o alquila inferior (i), o cicloalquila (iv), o arila (v), o grupo heterocíclico alicíclico (x), o grupo heterocíclico aromático (vi) e o halogênio (xiv) definido acima, respectivamente; a porção heterocíclica do óxi heterocíclico inclui os grupos descritos nos exemplos acima do grupo heterocíclico alicíclico (x), grupo heterocíclico aromático (vi) e análogos; e as duas porções alquila inferior do di(alquila inferior)aminocarbonila e o di(alquila inferior)amino pode ser igual ou diferente.

(xvi) Exemplos dos substituintes (B) no alcanoíla inferior substituído, o alquenila inferior substituído, o alquinila inferior substituído e o alcóxi inferior substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (A), arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, e um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído.

Nos exemplos dos substituintes (B), exemplos dos substituintes (h) no arila substituído e grupo heterocíclico aromático substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (a) e alquila inferior.

Nos exemplos dos substituintes (B), exemplos dos substituintes (j) no grupo heterocíclico alicíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (a), alquila inferior, oxo e formila.

Nos exemplos dos substituintes (B), os substituintes (h) e os

substituintes (j), o alquila inferior, o arila, o grupo heterocíclico alicíclico e o grupo heterocíclico aromático têm os mesmos significados como o alquila inferior (i), o arila (v), o grupo heterocíclico alicíclico (x) e o grupo heterocíclico aromático (vi) definido acima, respectivamente.

(xvii) Exemplos dos substituintes (C) no cicloalquila substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (A), alquila inferior e oxo.

Nos exemplos dos substituintes (C), o alquila inferior tem o mesmo significado que o alquila inferior (i) definido acima.

(xviii) Exemplos dos substituintes (D) no arila substituído, o fenila substituído, o aralquila substituído, o gruop heterocíclico aromático substituído, o grupo heterocíclico aromático monocíclico substituído, o grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído, o grupo heterocíclico aromático com 5 membros substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio, furila substituído, o grupo heterocíclico substituído apresentando um átomo de nitrogênio e ligação a -CO- de $-COR^8$ via o átomo de nitrogênio, o 6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-ila substituído, o alquila heterocíclico aromático substituído e o metila heterocíclico aromático substituído incluem de 1 a 4 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como halogênio, hidróxi, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi, formila, alquila inferior substituído ou não substituído, alcanoíla inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, alcóxi inferior substituído ou não substituído, alcanoilóxi inferior substituído ou não substituído, alquilamino inferior substituído ou não substituído, di(alquila inferior)amino substituído ou não substituído, alquilsulfanila inferior substituído ou não substituídoo alquilsulfonila inferior substituído ou não substituído, sulfamoíla, alquilaminosulfonila inferior substituído ou não

substituído, di(alquila inferior)aminosulfonila substituído ou não substituído, alcoxicarbonila inferior substituído ou não substituído, alquilaminocarbonila inferior substituído ou não substituído, di(alquila inferior)aminocarbonila substituído ou não substituído, carbonila heterocíclico, arila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, arilóxi substituído ou não substituído, óxi heterocíclico substituído ou não substituído e tri(alquila inferior)silila.

Nos exemplos dos substituintes (D), exemplos dos substituintes no alquila inferior substituído, o alquenila inferior substituído, o alquinila inferior substituído, o alcanoíla inferior substituído, o alcóxi inferior substituído, alcanoilóxi inferior substituído, o alquilamino inferior substituído, o di(alquila inferior)amino substituído, o alquilsulfanila inferior substituído, o alquilsulfonila inferior substituído, o alquilaminosulfonila inferior substituído, o di(alquila inferior)aminosulfonila substituído, o alcoxicarbonila inferior substituído, o alquilaminocarbonila inferior substituído e o di(alquila inferior)aminocarbonila substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (a).

Nos exemplos dos substituintes (D), exemplos dos substituintes no arila substituído, o arilóxi substituído, o grupo heterocíclico aromático substituído e o óxi heterocíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (g).

Nos exemplos dos substituintes (D), exemplos dos substituintes (k) no cicloalquila substituído e o o grupo heterocíclico alicíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (a), alquila inferior e oxo.

Nos exemplos dos substituintes (D) e os substituintes (k), a porção alquila inferior do alquila inferior, o alcanoíla inferior, o alcóxi inferior, o alcanoilóxi inferior, o alquilamino inferior, o di(alquila inferior)amino, o alquilsulfanila inferior, o alquilsulfonila inferior, o alquilaminosulfonila inferior, o di(alquila inferior)aminosulfonila, o alcoxicarbonila inferior, o alquilaminocarbonila inferior, o di(alquila inferior)aminocarbonila e o tri(alquila inferior)silila; o alquenila inferior; o alquinila inferior; o cicloalquila; a porção arila do arila e o arilóxi; o grupo heterocíclico alicíclico; o grupo heterocíclico aromático e o halogênio têm os mesmos significados que o alquila inferior (i), o alquenila inferior (ii), o alquinila inferior (iii), o cicloalquila (iv), o arila (v), o grupo heterocíclico alicíclico (x), o aromático o grupo heterocíclico (vi) e o halogênio (xiv), definido acima, respectivamente; a porção heterocíclica do carbonila heterocíclco e o óxi heterocíclico inclui os grupos descritos nos exemplos do gfrupo heterocíclico alicíclico descrito acima (x) e grupo heterocíclico aromático (vi), e análogos; as duas porções alquila inferior do di(alquila inferior)amino, o di(alquila inferior)aminocarbonila e o di(alquila inferior)aminosulfonila podem ser iguais ou diferentes; e as três porções alquila inferior do tri(alquila inferior)silila podem ser iguais ou diferentes.

(xix) Exemplos dos substituintes (E) no grupo heterocíclico alicíclico substituído, o grupo heterocíclico alicíclico substituído contendo pelo menos um átomo de oxigênio, o tetraidropiranila substituído, o alquila heterocíclico alicíclico substituído e o metila heterocíclico alicíclico substituído incluem de 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, como os grupos descritos nos exemplos dos substituintes (D) e oxo.

Exemplos do sal farmaceuticamente aceitável do Composto (I) inclui sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal, sais de amônio, sais de adição de amina orgânica, sais de adição de amino ácido. Exemplos dos sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis

dos Compostos (I) incluem sais de adição de ácido inorgânico, como cloridrato, sulfato, nitrato e fosfato, e sais de adição de ácido orgânico, como acetato, maleato, fumarato e citrato. Exemplos dos sais metálicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de metal alcalino, como sal de sódio e sal de potássio, sais de metal alcalino-terroso, como sal de magnésio e sal de cálcio, sal de alumínio, e sal de zinco. Exemplos dos sais de amônio farmaceuticamente aceitáveis incluem amônio e tetrametilamônio. Exemplos dos sais de adição de amina orgânica farmaceuticamente aceitáveis incluem um sal de adição de morfolina ou piperidina. Exemplos dos sais de adição de amino ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem um sal de adição de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico ou ácido glutâmico.

Exemplos de doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}, que pode ser tratado e/ou prevenidas com o antagonista de receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção, incluem doença de Parkinson, doença de Alzheimer, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia da AIDS, encefalopatia espongiforme transmissível, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, atrofia de sistema múltiplo, isquemia cerebral, distúrbio de déficit de atenção hiperatividade, distúrbio do sono, cardiopatia isquêmica, claudicação intermitente, diabetes, distúrbios de ansiedade (p. ex., ataque de pânico e distúrbio de pânico, fobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio do estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, sintomas físicos de ansiedade ou causados por substância), distúrbios do humor (p. ex., depressão, distúrbio distímico, distúrbio circulatório-humor), síndrome da perna inquieta (RLS), dependência de droga (p. ex., dependência de álcool), distúrbio da alimentação, epilepsia, enxaqueca, dor crônica do sistema musculoesquelético e análogos.

Os processos para preparar Compostos (I) são descritos abaixo.

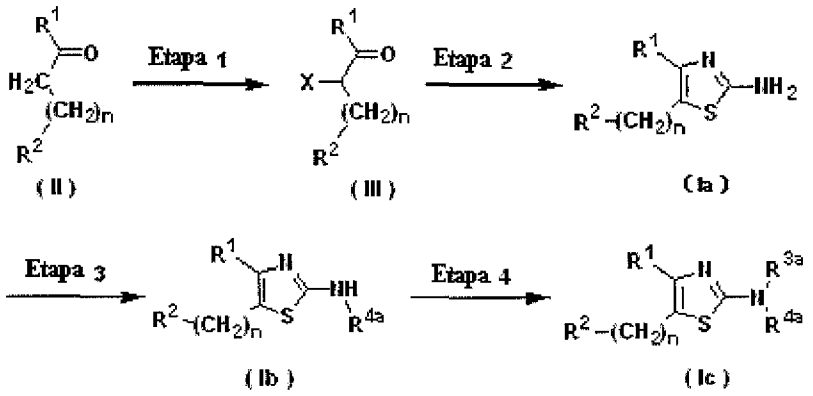
Nos processos de produção a seguir, quando os grupos

definidos são submetidos a alterações nas condições de reação ou não são apropriados para realização dos processos, é possível produzir compostos desejados por meio de métodos comumente usados na química orgânica sintética, como proteção de grupos funcionais, remoção de grupos protetores e análogos [p. ex. T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, John Wiley & Sons Inc. (1999)]. Se necessário, é possível alterar a ordem das etapas de reação, como a introdução de um substituinte.

Compostos (I) podem ser produzidos de acordo com os processos a seguir.

Método de produção 1

Entre Compostos (I), Compostos (Ia) em que R^3 e R^4 são átomos de hidrogênio; Compostos (Ib) em que R^3 é um átomo de hidrogênio, e R^4 é alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído ou -COR^{12} (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima); e Compostos (Ic) em que R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes, e cada um representa alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído ou -COR^{12} (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima) podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método descrito no Pedidos Publicados Não-examinados de Patentes Japonesas nums. 155871/1993, 193281/1999 ou análogos, ou métodos semelhantes aos mesmos. Em resumo, eles podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



[Nas fórmulas, R^1, R^2 e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente; X representa um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; R^{3a} e R^{4a} pode ser igual ou diferente na definição dos R^3 e R^4 acima, e cada um representa alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou $-COR^{12}$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima).]

Etapa 1:

Composto (III) pode ser produzido por meio de reação de Composto (II), que é comercialmente obtenível ou que pode ser obtido, por exemplo, de acordo com o método descrito no WO03/35639, Pedido Publicado Não-examinado de Patente Japonesa nº 19328/1999 ou análogos, ou métodos similares ao mesmo, com de 1 a 200 equivalentes, de preferência, de 1 a 5 equivalentes de um agente halogenador na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, a uma temperatura entre -30°C e 150°C, de preferência, a uma temperatura entre 0°C e 100°C, durante 5 minutos a 48 horas.

Exemplos do agente halogenador incluem cloro, bromo, iodo, tribrometo de *N*,*N*,*N*,N-tetra-n-butilamônio e tribrometo de piridínio.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetona, 1,4-dioxano, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, tetraidrofurano (THF), acetato de etila, N,N-

dimetilformamida (DMF), ácido acético e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Etapa 2:

Composto (Ia) pode ser produzido reagindo-se Composto (III) com de 1 a 20 equivalentes de tiouréia em um solvente inerte para a reação a uma temperatura entre -30°C e 150°C, de preferência, a uma temperatura entre temperatura ambiente e 100°C, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é particularmente limitado, e exemplos do mesmo incluem tolueno, hexano, THF, DMF, etanol e acetonitrila. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Etapa 3:

Composto (Ib) pode ser produzido reagindo-se Composto (III) com de 1 a 100 equivalentes de $R^{4a}X^1$ (sendo que R^{4a} tem o mesmo significado como definido acima, X^1 tem o mesmo significado que X definido acima), na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitada, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidona (NMP) e sulforano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), acetato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de

sódio, sódio hidrogeniocarbonato, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e fosfato de potássio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais.

Etapa 4:

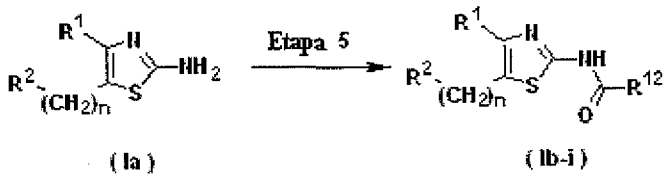
Composto (Ic) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ib) com de 1 a 100 equivalentes de $R^{3a}X^2$ (sendo que R^{3a} tem o mesmo significado como definido acima, X^2 tem o mesmo significado que X definido acima), na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP e sulforano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, DMAP, acetato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de sódio, sódio hidrogeniocarbonato, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e fosfato de potássio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais.

<u>Método de produção 2</u>

Entre Compostos (I). Compostos (Ib-i) em que R^3 é um átomo de hidrogênio e R^4 é $-COR^{12}$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima) também podem ser produzidos de acordo com a etapa a seguir:



(Ia) (Ib-i)

(Nas fórmulas, R^1, R^2, R^{12} e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente)

Etapa 5:

Composto (Ib-i) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ia) com de 1 a 100 equivalentes de $(R^{12}CO)_2O$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima) ou $R^{12}COCl$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima), na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP e sulforano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, DMAP, acetato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de sódio, sódio hidrogeniocarbonato, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e fosfato de potássio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais.

Como outro método para isto, Composto (Ib-i) também pode ser produzido reagindo-se Composto (Ia) com de 1 a 50 equivalentes de $R^{12}COOH$ (sendo que R^{12} tem o mesmo significado como definido acima) em um solvente inerte para a reação, na presença de 1 a 30 equivalentes de um

agente de condensação, opcionalmente na presença de 1 a 30 equivalentes de um aditivo apropriado, a uma temperatura entre -30°C e 100°C durante de 5 minutos a 48 horas.

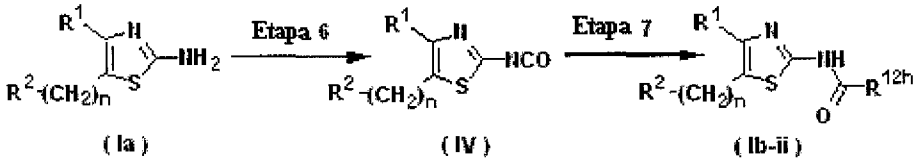
O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do agente de condensação incluem dicicloexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-ethilcarbodiimida (EDC), cloridrato de EDC, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-tris(dimetilamino)fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-tripirrolidinofosfônio (PyBOP) e difenilfosforilazide (DPPA).

Exemplos do aditivo incluem hidrato 1-hidroxibenzotriazol e trietilamina. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Método de produção 3

Entre Compostos (I). Compostos (Ib-ii) em que R^3 é um átomo de hidrogênio, e R^4 é $-COR^{12h}$ [sendo que R^{12h} é na definição do R^{12} acima e representa um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído apresentando um átomo de nitrogênio e ligação a -CO- of $-COR^{12}$ via o átomo de nitrogênio, $-NR^{13}R^{14}$ (sendo que R^{13} e R^{14} têm o mesmo significado como definido acima, respectivamente) ou $-OR^{15}$ (sendo que R^{15} tem o mesmo significado como definido acima)] podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



(Nas fórmulas, R^1, R^2, R^{12h} e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente.)

Etapa 6:

Composto (IV) pode ser preparado de Composto (Ia) de acordo com o método descrito em *Lecture of Experimental Chemistry* (4ª ed.), vol. 20, pp. 473-483, pela *the Chemical Society of Japan*, Maruzen, 1992, ou métodos similar ao mesmo.

Resumidamente, Composto (IV) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ia) com de 1 a 20 equivalentes de fosgênio ou um equivalente de fosgênio na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura de -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 72 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitada, e exemplos dos mesmos incluem acetonitrila, metanol, etanol, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação. Entres esses, prefere-se DMF ou DMA.

Exemplos do equivalente de fosgênio incluem trifosgênio e 1,1'-dicarbonilimidazol (CDI).

Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potássio e hidróxido de sódio.

Etapa 7:

Composto (Ib-ii) pode ser produzido reagindo-se Composto (IV) com de 1 a 200 equivalentes de HR^{12h} (sendo que R^{12h} tem o mesmo significado como definido acima), na ausência de um solvente ou em um

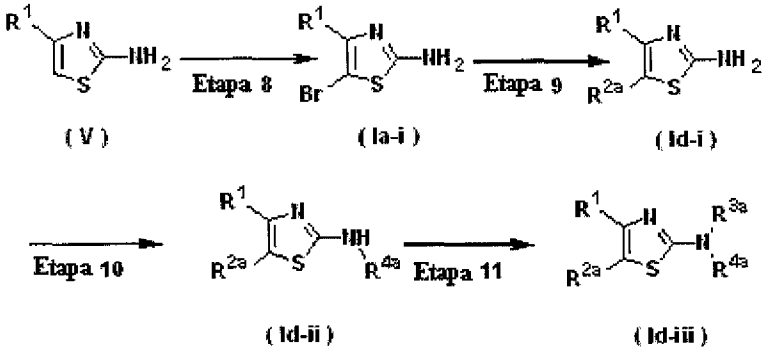
solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 72 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação. Entre estes, prefere-se DMF ou DMA é.

Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina e DBU.

Método de produção 4

Entre Compostos (I). Compostos (Id) em que n é 0 e R^2 é R^{2a} [R^{2a} é na definição do R^2 acima, e representa um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído apresentando um átomo de nitrogênio e ligação ao anel tiazol via o átomo de nitrogênio, ou $-NR_5R_6$ (sendo que R^5 e R^6 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente)] podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



(Nas fórmulas, R^1, R^{2a}, R^{3a} e R^{4a} têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente.)

Etapa 8:

Composto (Ia-i) pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método descrito em *J. Chem. Soc.*, p. 114, 1947 ou métodos

semelhantes ao mesmo, usando-se Composto (V) que é comercialmente obtenível ou que pode ser obtido, por exemplo, de acordo com o método descriti em *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, p. 3722, 1953 ou métodos similares ao mesmo.

De maneira resumida, Composto (Ia-i) pode ser produzido reagindo-se Composto (V) com de 1 a 20 equivalentes de um agente bromador em um solvente inerte para a reação a uma temperatura entre -30°C e o ponto de ebulição do solvente usado, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do agente bromador incluem N-bromosuccinimida, bromo e brometo de N,N,N,N-tetra-n-butilamônio.

Etapa 9:

Entre Compostos (Id), Compostos (Id-i) em que R^3 e R^4 são átomos de hidrogênio podem ser produzidos de acordo com, por exemplo, o método descrito na EP518731 ou métodos similares ao mesmo, por meio do uso do Composto (Ia-i).

De maneira resumida, Composto (Id-i) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ia-i) com de 1 a 200 equivalentes de HR^{2a} (sendo que R^{2a} tem o mesmo significado como definido acima) na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 100 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 72 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, metanol, etanol, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, DMI, NMP,

sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação. Entre estes, prefere-se DMF ou DMA.

Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potássio e hidróxido de sódio.

Etapa 10:

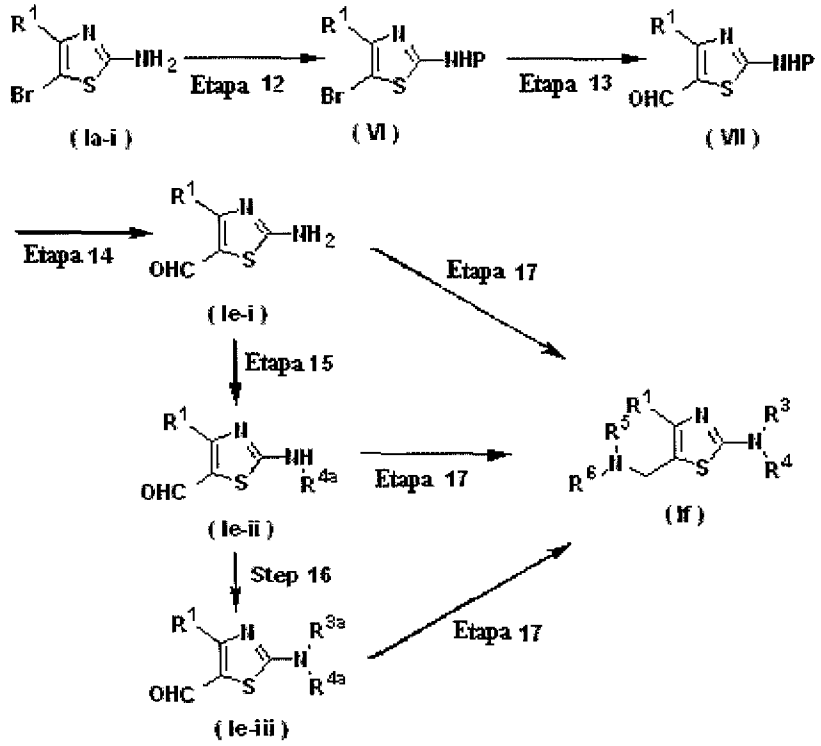
Entre Compostos (Id). Compostos (Id-ii) em que R^3 é um átomo de hidrogênio e R^4 é R^{4a} (R^{4a} tem o mesmo significado como definido acima) podem ser produzidos de uma maneira similar àquela na Etapa 3 do Método de produção 1, por meio do uso do Composto (Id-i).

Etapa 11:

Entre Compostos (Id). Compostos (Id-iii) em que R^3 e R^4 são R^{3a} (R^{3a} tem o mesmo significado como definido acima) e R^{4a} (R^{4a} tem o mesmo significado como definido acima), respectivamente, podem ser produzidos de uma maneira similar àquela na Etapa 4 do Método de produção 1, por meio do uso do Composto (Id-ii).

Método de produção 5

Entre Compostos (I). Compostos (Ie) em que n é 0 e R^2 é formila, e Compostos (If) em que n é 1 e R^2 é $-NR^5R^6$ (sendo que R^5 e R^6 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente) podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



(Nas fórmulas, R^1, R^3, R^4, R^{3a}, R^{4a}, R^5 e R^6 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente; P representa um grupo protetor, e exemplos do grupo protetor incluem t-butoxicarbonila (grupo Boc), benziloxicarbonila (grupo Z), benzila, acetila ou benzoíla.)

Etapa 12:

Composto (VI) pode ser produzido de uma maneira similar a métodos para introduzir um grupo protetor em um grupo amino, por exemplo, como descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, por meio do uso do Composto (Ia-i) obtido na Etapa 8 do Método de produção 4.

Por exemplo, entre Compostos (VI), Compostos (VI-i) em que P é grupo Boc pode ser produzido reagindo-se Composto (Ia-i) com de 1 a 30 equivalentes de dicarbonato de di-t-butila em um solvente inerte para a reação, opcionalmente na presença de 1 a 30 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -30°C e o ponto de ebulição do solvente usado, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado,

e exemplos do mesmo incluem 1,2-dimetoxietano, DMF, dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, benzeno, tolueno, xileno, piridina, NMP, DMI, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem piridina, trietilamina, diisopropilamina, DBU, DMAP, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, acetato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de sódio, sódio hidrogeniocarbonato, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e fosfato de potássio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais.

Etapa 13:

Composto (VII) pode ser produzido reagindo-se Composto (VI) com de 1 a 100 equivalentes de um agente formilador em um solvente inerte para a reação na presença de 1 a 20 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -78°C e temperatura ambiente, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e hexano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do agente formilador incluem DMF, N-metil-N-fenilformamida, N-metil-N-(2-piridil)formamida e morfolinoformamida. Entre esses, prefere-se DMF.

Exemplos da base incluem diisopropilamida de lítio, lítio bis(trimetilsilil)amida, metil lítio, n-butil lítio, hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, brometo de metilmagnésio, brometo de etilmagnésio e cloreto de isopropilmagnésio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais.

Etapa 14:

Entre Compostos (Ie). Compostos (Ie-i) em que R^3 e R^4 são átomos de hidrogênio podem ser produzidos de uma maneira similar a métodos para remover um grupo protetor, por exemplo, como descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, por meio do uso do Composto (VII).

Por exemplo, quando P é grupo Boc, Composto (Ie-i) pode ser produzido reagindo-se Composto (VII) com 1 equivalente até um grande excesso de um ácido na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, a uma temperatura entre -30°C e 150°C durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, THF, acetato de etila e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do ácido incluem ácido trifluoroacético, ácido clorídrico e ácido sulfúrico.

Etapa 15:

Entre Compostos (Ie). Compostos (Ie-ii) em que R^3 é um átomo de hidrogênio e R^4 é R^{4a} (R^{4a} tem o mesmo significado como definido acima) podem ser produzidos de uma maneira similar àquela na Etapa 3 do Método de produção 1, por meio do uso do Composto (Ie-i).

Etapa 16:

Entre Compostos (Ie), Compostos (Ie-iii) em que R^3 é R^{3a} (R^{3a} tem o mesmo significado como definido acima) e R^4 é R^{4a} (R^{4a} tem o mesmo significado como definido acima) podem ser produzidos de uma maneira similar àquela na Etapa 4 do Método de produção 1, por meio do uso do Composto (Ie-ii).

Etapa 17:

Composto (If) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ie-

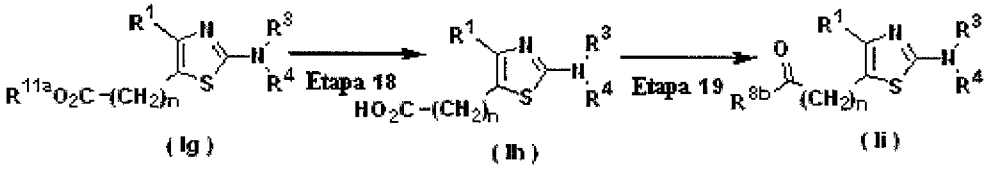
i), Composto (Ie-ii) ou Composto (Ie-iii) com de 1 a 200 equivalentes de HNR^5R^6 (sendo que R^5 e R^6 têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente) em um solvente inerte para a reação na presença de 1 a 50 equivalentes de um agente de redução, a uma temperatura entre -30°C e o ponto de ebulição do solvente usado, durante de 5 minutos a 48 horas.

Exemplos do agente de redução incluem triacetoxiboroidreto, boroidreto de sódio e cianoboroidreto de sódio. Entre esses, prefere-se triacetoxiboroidreto.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem metanol, etanol, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, DMF e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Método de produção 6

Entre Compostos (I), Compostos (Ih) em que R^2 é -COOH, e Compostos (Ii) em que R^2 é $-COR^{8b}$ [sendo que R^{8b} é na definição dos R^8 acima, e representa um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído apresentando um átomo de nitrogênio e ligação a -CO- de $-COR^8$ via o átomo de nitrogênio, ou $-NR^9R^{10}$ (sendo que R^9 e R^{10} têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente)] podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



(Nas fórmulas, R^1, R^3, R^4, R^{8b} e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente; R^{11a} é na definição do R^{11} acima, e representa alquila inferior ou benzila.)

Etapa 18:

Composto (Ih) pode ser produzido, por exemplo, de uma

maneira similar aos métodos para remover um grupo protetor como descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, por meio do uso do Composto (Ig) em que R^2 é $-COOR^{11a}$ (sendo que R^{11a} tem o mesmo significado como definido acima) entre Compostos (I) obtidos de acordo com Método de produção 1.

Por exemplo, quando R^{11a} é metila ou etila, o Composto (Ih) pode ser produzido por meio de tratamento de Composto (Ig) com 1 equivalente até um até um grande excesso de uma base em um solvente contendo água, a uma temperatura entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente usado durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem metanol, etanol, propanol, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, diclorometano e DMF. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio.

Adicionalmente, por exemplo, quando R^{11a} é t-butila, Composto (Ih) pode ser produzido por meio de tratamento do Composto (Ig) com 1 equivalente até um grande excesso de um ácido na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação, a uma temperatura entre -30°C e 100°C durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem metanol, etanol, propanol, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetato de etila, diclorometano, DMF e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do ácido incluem ácido trifluoroacético, ácido clorídrico e ácido sulfúrico.

Etapa 19:

Composto (Ii) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ih)

com de 1 a 100 equivalentes de HR^{8b} (sendo que R^{8b} tem o mesmo significado como definido acima) na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para a reação na presença de 1 a 30 equivalentes de um agente de condensação apropriado e opcionalmente na presença de 1 a 30 equivalentes de um aditivo apropriado, a uma temperatura entre -30°C e 100°C durante de 5 minutos a 72 horas.

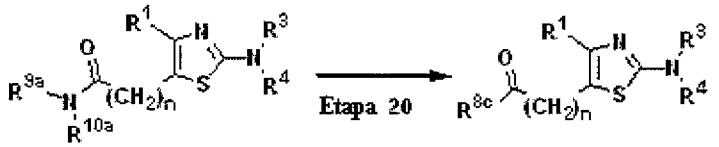
O solvente não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do agente de condensação incluem DCC, diisopropilcarbodiimida, EDC, cloridrato de EDC, BOP, PyBOP e DPPA.

Exemplos do aditivo incluem 1-hidroxibenzotriazol hidrato e trietilamina, e e estes podem ser usados simplesmente ou em uma combinação.

Método de produção 7

Entre Compostos (I), Compostos (Ij) em que R^2 é $-COR^{8c}$ (sendo que R^{8c} é na definição dos R^8 acima, e representa alquila inferior substituído ou não substituído, alquenila inferior substituído ou não substituído, alquinila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, aralquila substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, alquila heterocíclico alicíclico substituído ou não substituído, um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído, ou alquila heterocíclico aromático substituído ou não substituído) podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



(Ii-i) (Ij)

(Nas fórmulas, R^1, R^3, R^4, R^{8c} e n têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente; R^{9a} representa o mesmo alcóxi inferior como acima; e R^{10a} representa o mesmo alquila inferior como definido acima.)

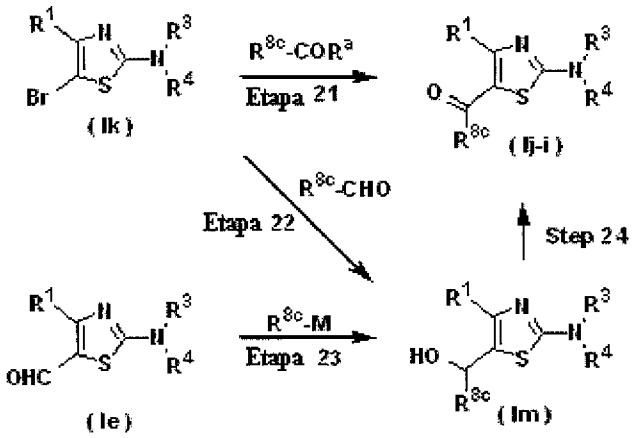
Etapa 20:

Composto (Ij) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ii-i) obtido no Método de produção 6 com de 1 a 50 equivalentes de $R^{8c}M$ (sendo que R^{8c} tem o mesmo significado como definido acima; M representa um grupo de metal de MgCl, MgBr, MgI, Li, $ZnCH_3$, $ZnCH_2CH_3$, $Ti(OCH(CH_3)_2)_2$ ou análogos), em um solvente inerte para a reação a uma temperatura entre -78°C e o ponto de ebulição do solvente usado durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietanoa e tolueno. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Método de produção 8

Entre Compostos (I) Compostos (Ij-i) em que n é 0 e R^2 é -COR^{8c} (sendo que R^{8c} tem o mesmo significado como definido acima) podem ser produzidos de acordo com as etapas a seguir:



[Nas fórmulas, R^1, R^3, R^4, R^{8c} e M têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente; R^a tem o mesmo alcóxi inferior como definido acima, ou representa $-NR^{b1}R^{b2}$ (sendo que R^{b1} e R^{b2} pode ser igual ou diferente, e cada um representa o mesmo alquila inferior como definido acima ou o mesmo alcóxi inferior como definido acima).]

Etapa 21:

Composto (Ij-i) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ik) com de 1 a 100 equivalentes de R^{8c}-COR^a em um solvente inerte para a reação na presença de 1 a 20 equivalentes de uma base, a uma temperatura entre -78°C e temperatura ambiente durante de 5 minutos a 48 horas.

Compostos (Ia-i) obtidos na Etapa 8 do Método de produção 4; ou compostos obtidos do Composto (Ia-i) de uma maneira similar àquela na Etapa 3 do Método de produção 1 ou na Etapa 3 e Etapa 4 do Método de produção 1 são usados como o Composto de partida (Ik).

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e hexano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem diisopropilamida de lítio, lítio bis(trimetilsilil)amida, metil lítio, n-butil lítio, hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, brometo de metilmagnésio, brometo de etilmagnésio e cloreto de isopropilmagnésio. Estes podem ser usados aqui

singelamente em uma combinação de dois ou mais.

Etapa 22:

Composto (Im) pode ser produzido reagindo-se Composto (Ik) com de 1 a 100 equivalentes de $R^{8a}CHO$ em um solvente inerte para a reação na presença de 1 a 20 equivalentes de uma base a uma temperatura entre -78°C e temperatura ambiente durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e hexano. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos da base incluem diisopropilamida de lítio, lítio bis(trimetilsilil)amida, metil lítio, n-butil lítio, hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, brometo de metilmagnésio, brometo de etilmagnésio e cloreto de isopropilmagnésio. Estes podem ser usados aqui singelamente em uma combinação de dois ou mais. podem ser usados uma mistura com

Etapa 23:

Composto (Im) também pode ser produzido reagindo-se Composto (Ie) obtido no Método de produção 5, com de 1 a 50 equivalentes de $R^{8c}M$ (sendo que R^{8c} e M têm os mesmos significados como definido acima, respectivamente) em um solvente inerte para a reação a uma temperatura entre -78°C e o ponto de ebulição do solvente usado, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e tolueno. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Etapa 24:

Composto (Ij-i) pode ser produzido por meio de tratamento do

Composto (Im) com de 1 a 100 equivalentes de um agente oxidante na ausência de um solvente ou um solvente inerte para a reação a uma temperatura entre -78°C e o ponto de ebulição do solvente usado, durante de 5 minutos a 48 horas.

O solvente inerte para a reação não é especificamente limitado, e exemplos do mesmo incluem acetonitrila, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano e água. Estes podem ser usados aqui simplesmente ou em uma combinação.

Exemplos do agente oxidante incluem ácido crômico, clorocromiato de piridínio (PCC), dicromato de piridínio (PDC), sulfóxido de dimetila (DMSO) - cloreto de oxalila, DMSO-dicicloexilimida (DCC), perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP), Reagente de Dess-Martin (DMP: 1,1,1-triacetóxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, *Lecture of Experimental Chemistry*, 5ª Ed., vol. 15, p. 27, pela *Chemical Society of Japan*, Maruzen, 2003), ácido 2-iodoxilbenzóico (IBX), 2,2,6,6-tetrametilpiperidino-N-óxido (TEMPO) e dióxido de manganês.

Além disso, a transformação do grupo funcional contido em R^1, R^2, R^3 ou R^4 em Compostos (I) pode ser realizada de acordo com quaisquer outros métodos conhecidos do que as etapas descritas acima (por exemplo, métodos descritos em *Comprehensive Organic Transformations*, por R. C. Larock, 1989) ou métodos similares ao mesmo.

Combinando-se apropriadamente os processos descritos acima e análogos. É possível obter Compostos (I) apresentando grupos funcionais desejados em posições desejadas.

Os intermediários e os compostos desejados nos processos de produção descritos acima podem ser isolados e purificados combinando-se apropriadamente métodos de separação e purificação usados

convencionalmente na química orgânica sintética, por exemplo, filtração, extração, lavagem, secagem, concentração, recristalização, e vários tipos de cromatografia. Os intermediários também podem ser submetidos a reações subseqüentes sem purificação.

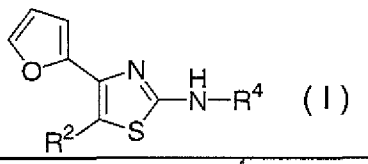
Para alguns dos Compostos (I), podem existir estereoisômeros, como regioisômeros, isômeros geométricos, isômeros ópticos e tautômeros, e todos os possíveis isômeros incluindo os mesmos e misturas dos mesmos podem ser usados para os antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção.

Quando se deseja obter um sal de Composto (I), no caso em que Composto (I) é produzido na forma do sal, ele pode ser purificado tal qual, mas onde ele é produzido no estado livre, ele pode ser convertido em um sal por meio de dissolução ou suspensão do mesmo em um solvente apropriado e, depois, adicionando-se um ácido ou uma base ao mesmo.

Além disso, Compostos (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem existir em forma de produtos de adição química com água ou vários solventes, e estes produtos de adição química também podem ser usados para o antagonista de receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção.

Exemplos específicos de Compostos (I) obtidos na presente invenção são mostrados na Tabela de 1 na Tabela 8. No entanto, os compostos usáveis na presente invenção ou os compostos da presente invenção não deveriam limitar-se ao mostrados.

Tabela 1



(I)

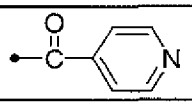
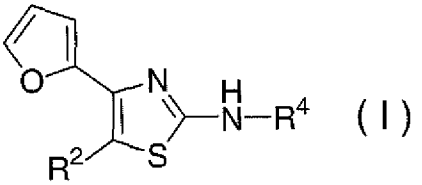
Composto nº	R^2	R^4
J	Br	

Tabela 2



(I)

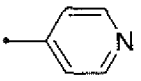
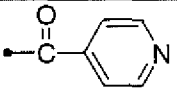
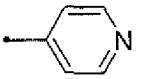
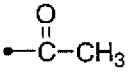
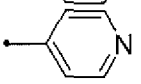
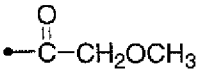
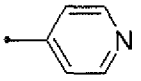
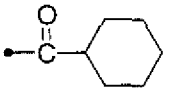
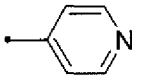
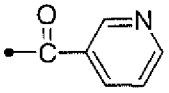
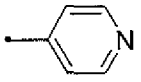
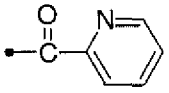
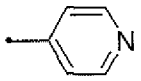
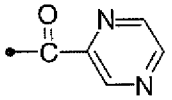
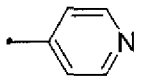
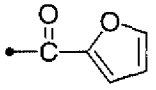
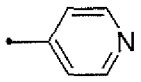
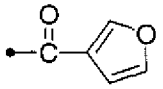
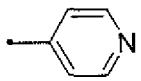
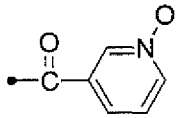
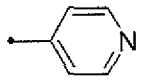
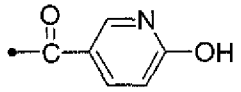
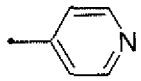
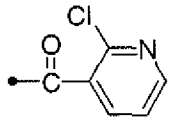
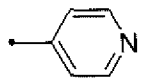
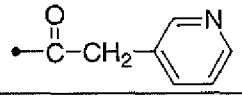
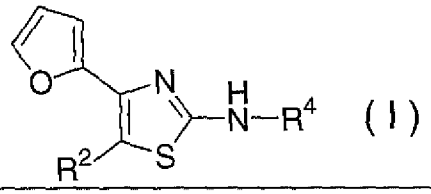
Composto No.	R^2	R^4
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

Tabela 2 (continuação)



(I)

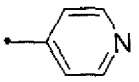
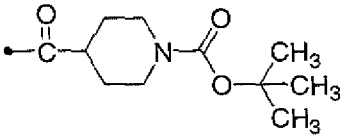
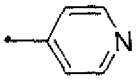
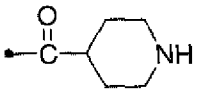
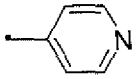
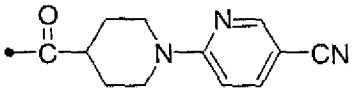
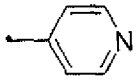
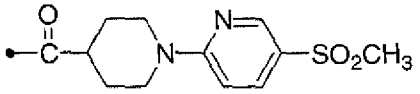
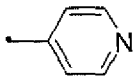
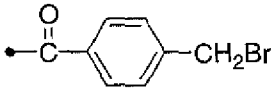
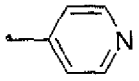
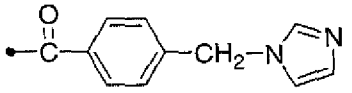
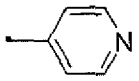
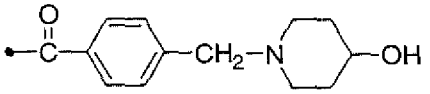
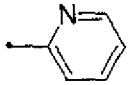
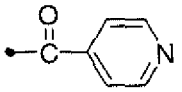
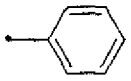
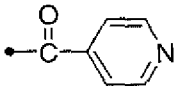
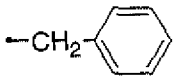
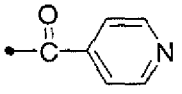
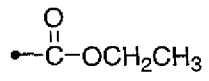
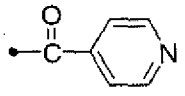
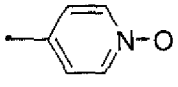
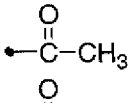
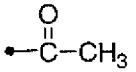
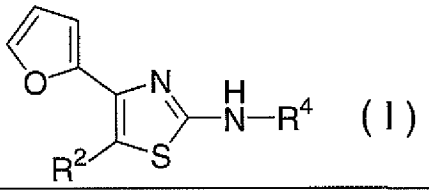
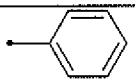
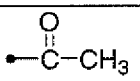
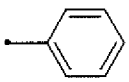
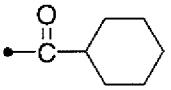
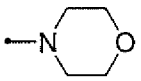
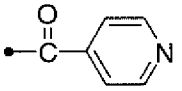
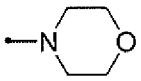
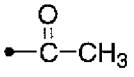
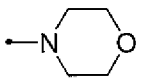
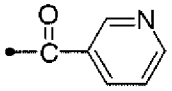
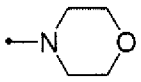
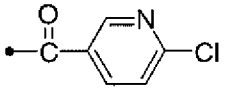
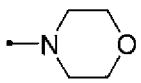
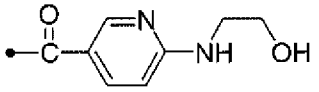
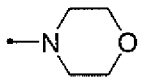
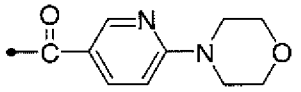
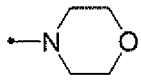
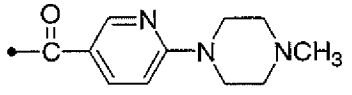
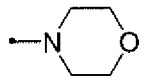
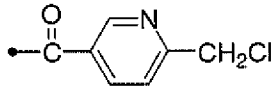
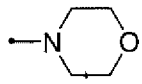
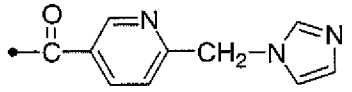
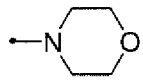
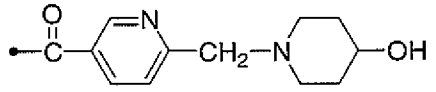
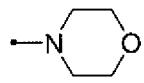
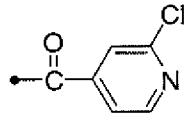
Composto No.	R^2	R^4
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26	$-CH_3$	

Tabela 2 (continuação)

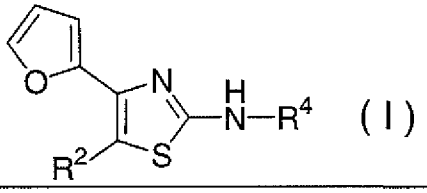


(I)

Composto No.	R^2	R^4
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

71

Tabela 2 (continuação)



(I)

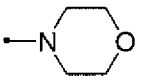
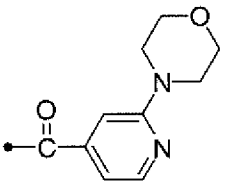
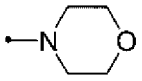
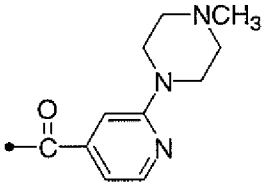
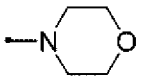
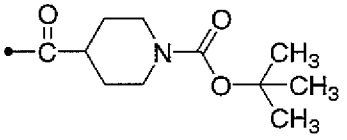
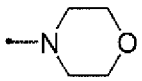
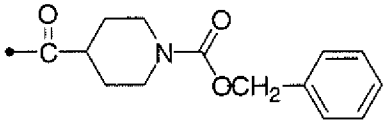
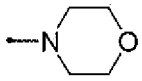
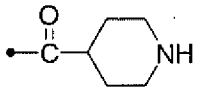
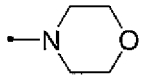
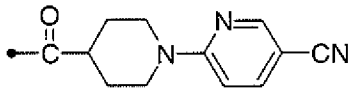
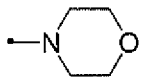
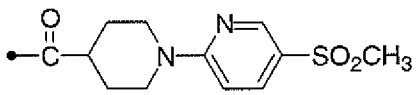
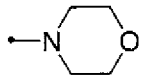
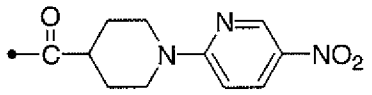
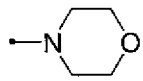
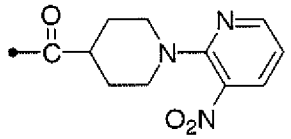
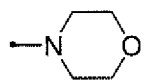
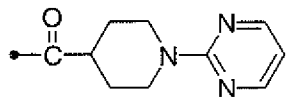
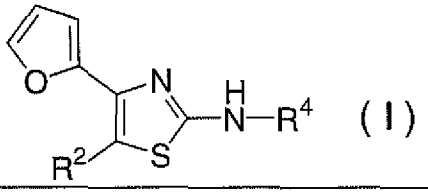
Composto No.	R^2	R^4
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

Tabela 2 (continuação)



(I)

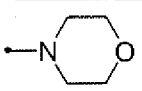
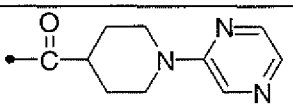
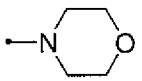
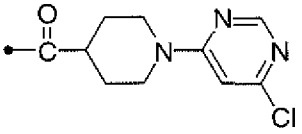
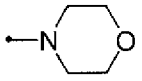
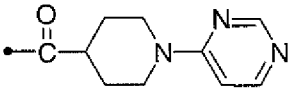
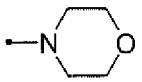
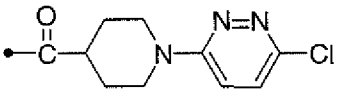
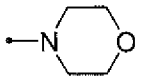
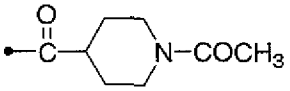
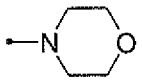
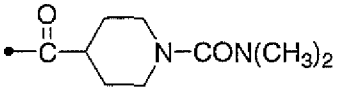
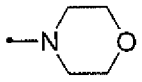
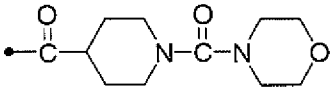
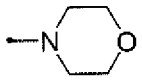
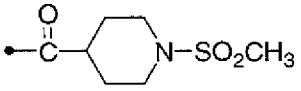
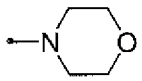
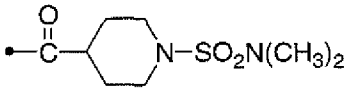
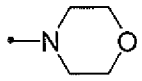
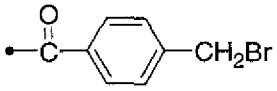
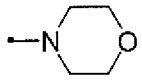
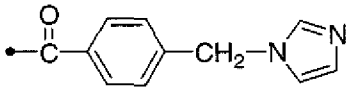
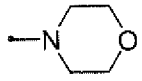
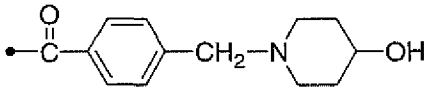
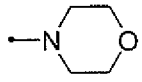
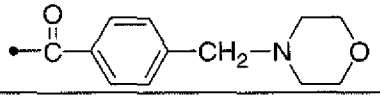
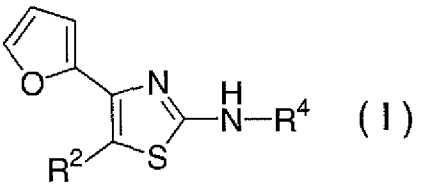
Composto No.	R^2	R^4
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		

Tabela 2 (continuação)



(I)

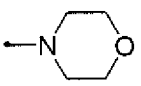
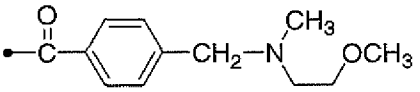
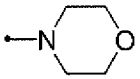
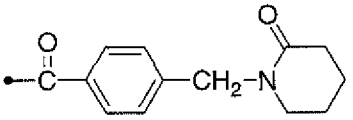
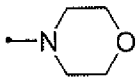
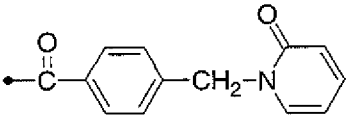
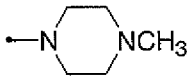
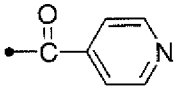
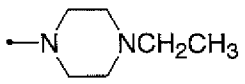
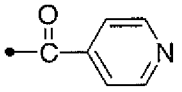
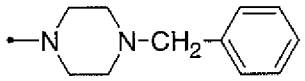
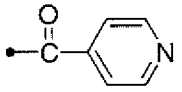
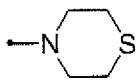
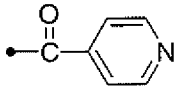
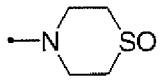
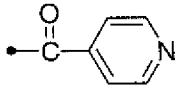
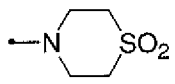
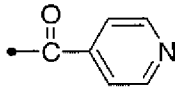
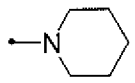
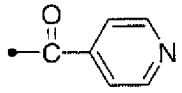
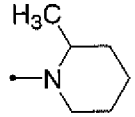
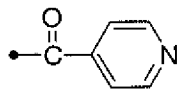
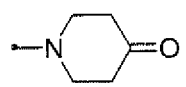
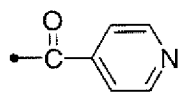
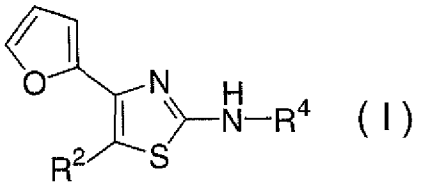
Composto No.	R^2	R^4
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

Tabela 2 (continuação)



(I)

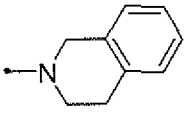
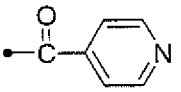
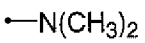
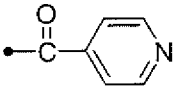
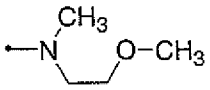
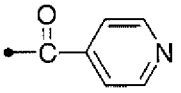
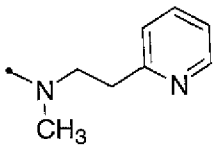
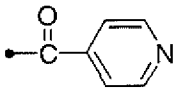
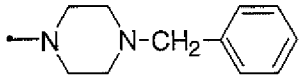
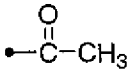
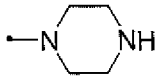
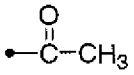
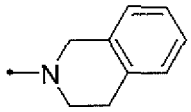
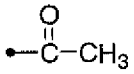
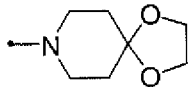
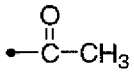
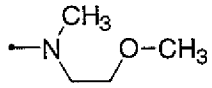
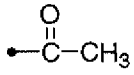
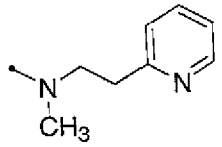
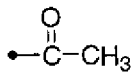
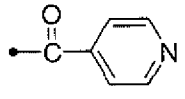
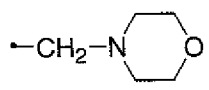
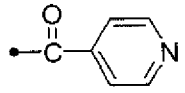
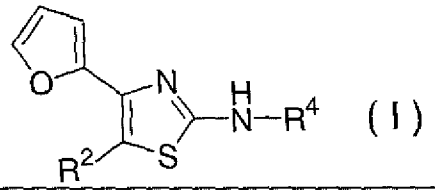
Composto No.	R^2	R^4
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85	-CHO	
86		

Tabela 2 (continuação)



(I)

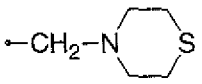
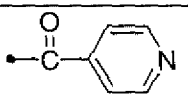
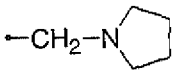
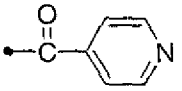
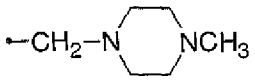
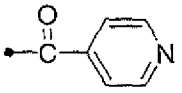
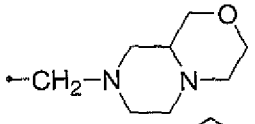
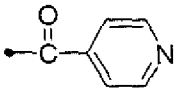
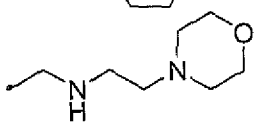
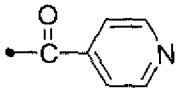
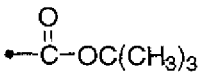
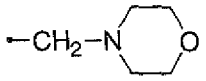
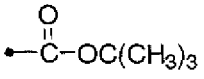
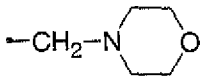
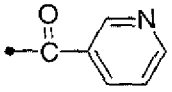
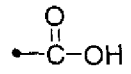
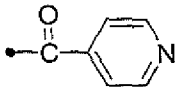
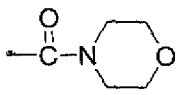
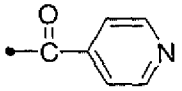
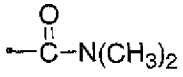
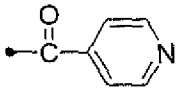
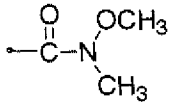
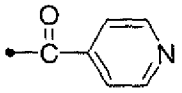
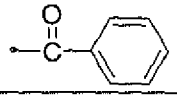
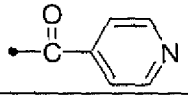
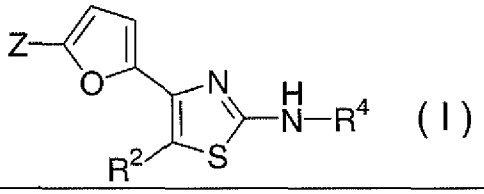
Composto No.	R^2	R^4
87		
88		
89		
90		
91		
92	-CHO	
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		

Tabela 3



(I)

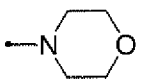
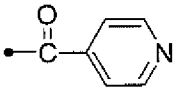
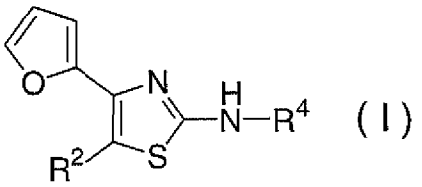
Composto No.	R^2	R^4	Z
100			-Br

Tabela 4



(I)

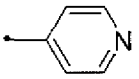
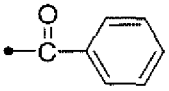
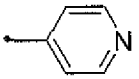
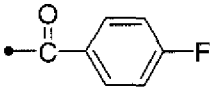
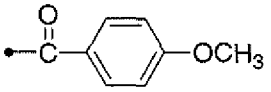
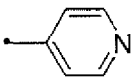
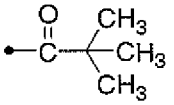
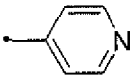
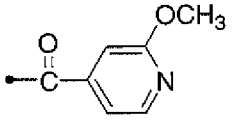
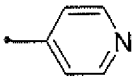
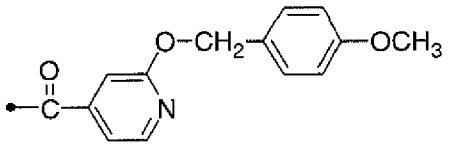
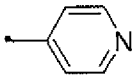
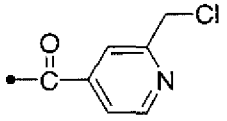
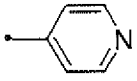
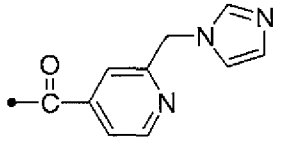
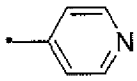
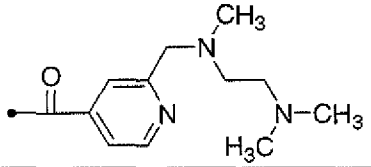
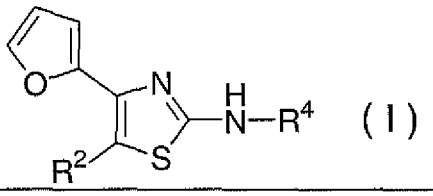
Composto No.	R^2	R^4
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		

Tabela 4 (continuação)



(I)

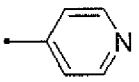
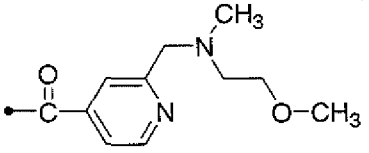
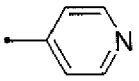
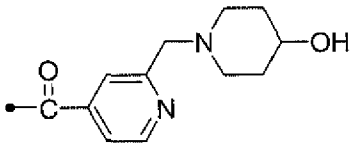
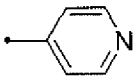
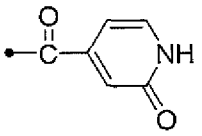
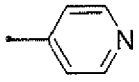
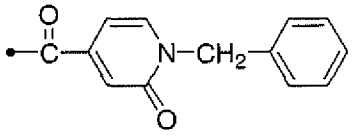
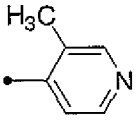
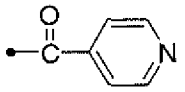
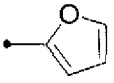
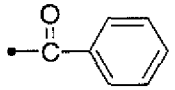
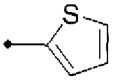
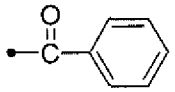
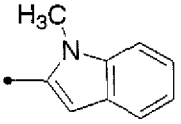
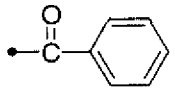
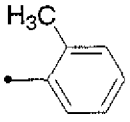
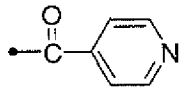
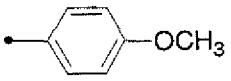
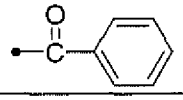
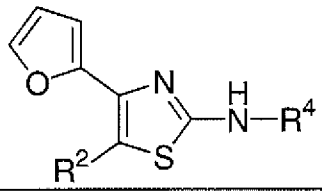
Composto No.	R^2	R^4
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		

Tabela 5



(I)

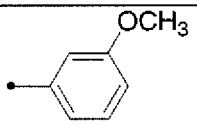
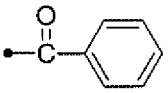
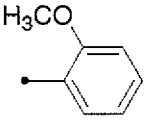
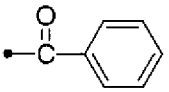
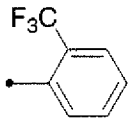
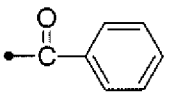
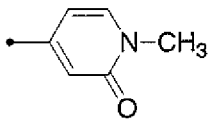
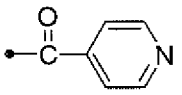
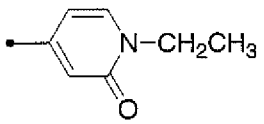
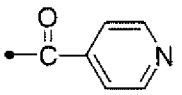
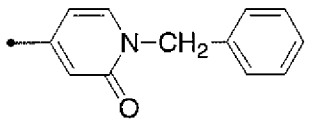
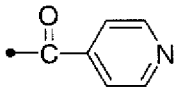
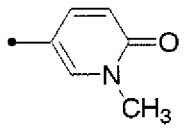
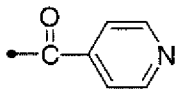
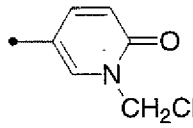
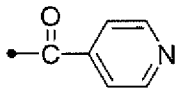
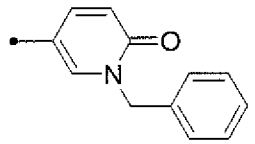
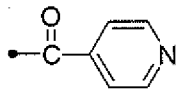
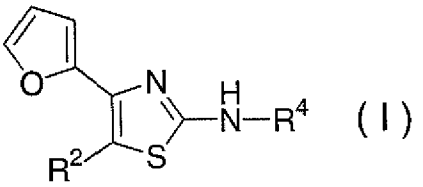
Composto No.	R^2	R^4
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		
127		
128		

Tabela 5 (continuação)



(I)

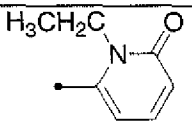
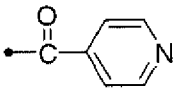
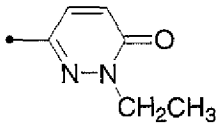
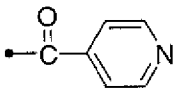
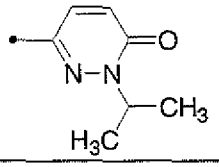
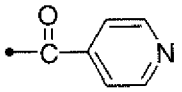
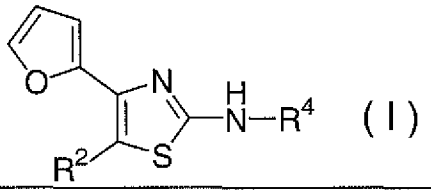
Composto No.	R^2	R^4
129		
130		
131		

Tabela 5 (continuação)



(I)

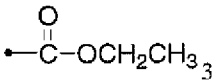
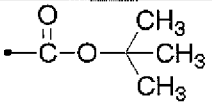
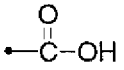
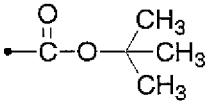
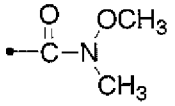
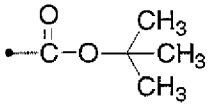
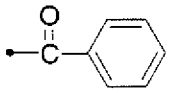
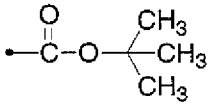
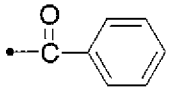
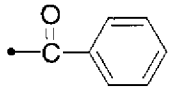
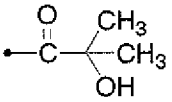
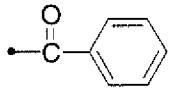
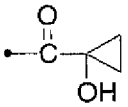
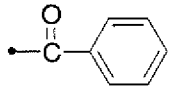
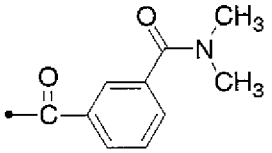
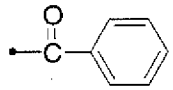
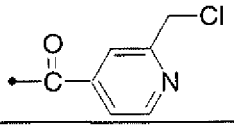
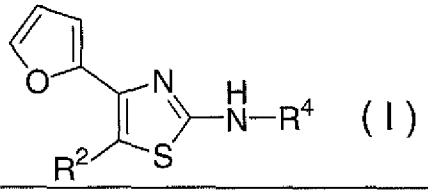
Composto No.	R^2	R^4
132		
133		
134		
135		
136		-H
137		
138		
139		
140		

Tabela 5 (continuação)



(I)

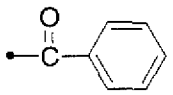
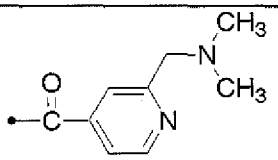
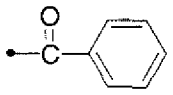
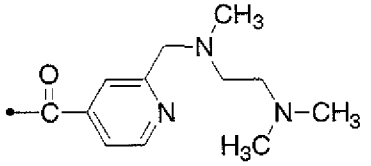
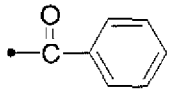
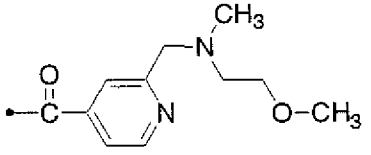
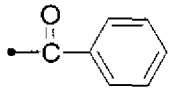
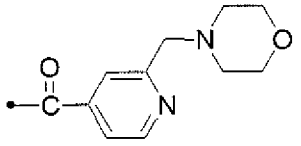
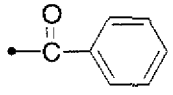
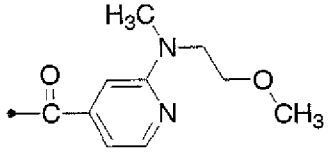
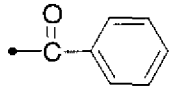
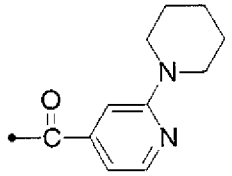
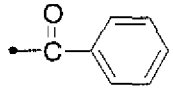
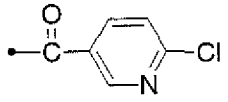
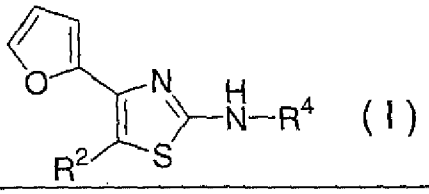
Composto No.	R^2	R^4
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		

Tabela 5 (continuação)



(I)

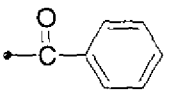
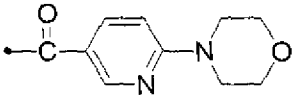
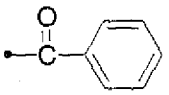
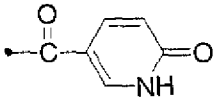
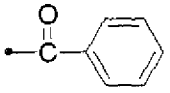
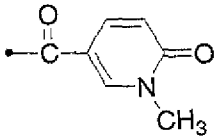
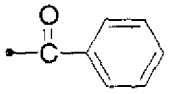
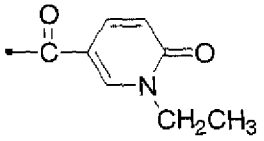
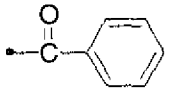
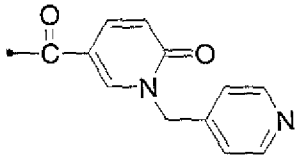
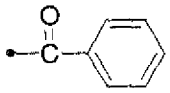
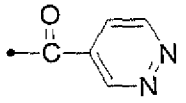
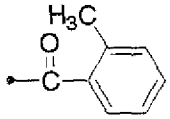
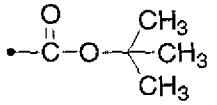
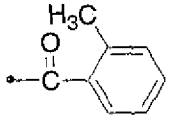
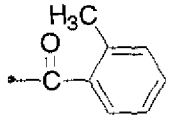
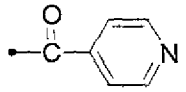
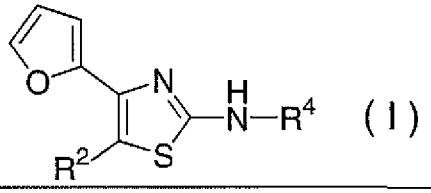
Composto No.	R^2	R^4
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		-H
156		

Tabela 5 (continuação)



(I)

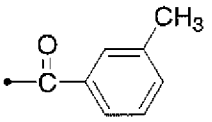
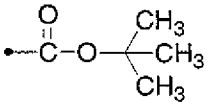
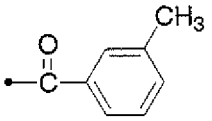
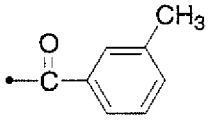
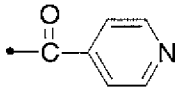
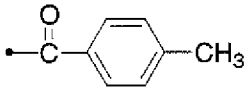
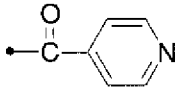
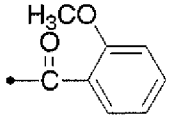
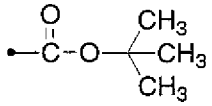
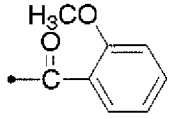
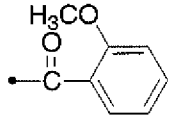
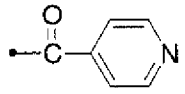
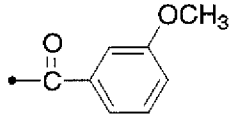
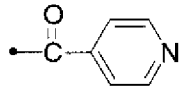
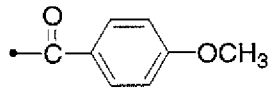
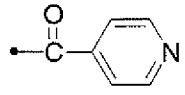
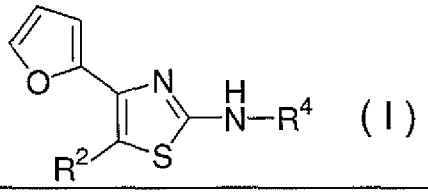
Composto No	R^2	R^4
157		
158		-H
159		
160		
161		
162		-H
163		
164		
165		

Tabela 5 (continuação)



(I)

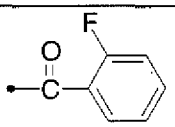
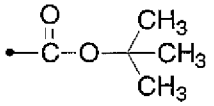
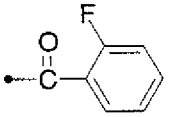
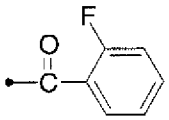
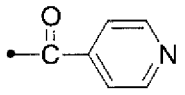
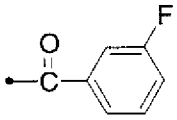
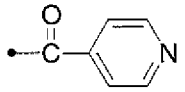
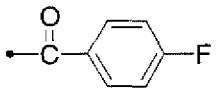
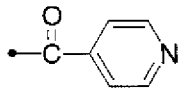
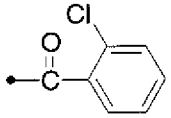
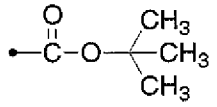
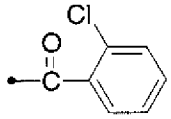
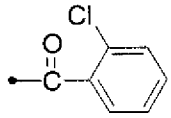
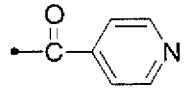
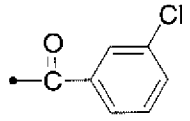
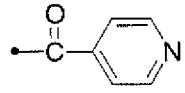
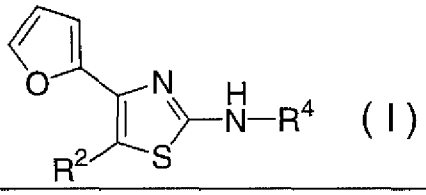
Composto No.	R^2	R^4
166		
167		-H
168		
169		
170		
171		
172		-H
173		
174		

Tabela 5 (continuação)



(I)

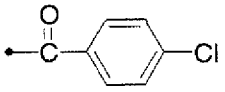
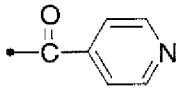
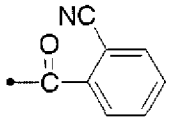
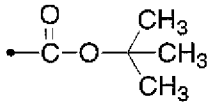
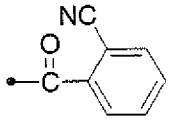
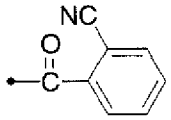
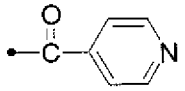
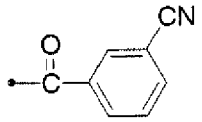
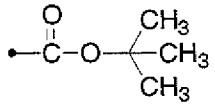
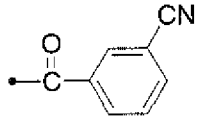
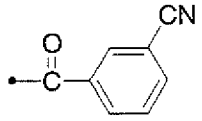
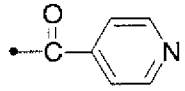
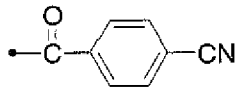
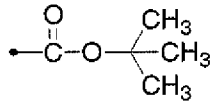
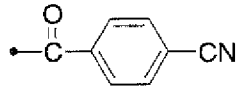
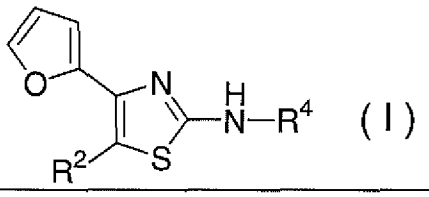
Composto No.	R^2	R^4
175		
176		
177		-H
178		
179		
180		-H
181		
182		
183		-H

Tabela 5 (continuação)



(I)

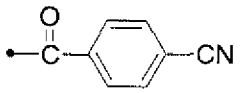
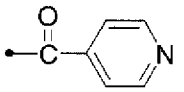
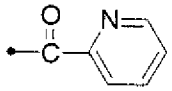
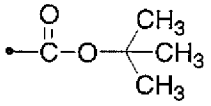
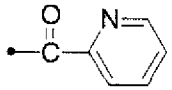
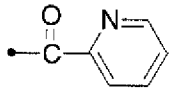
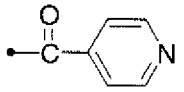
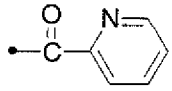
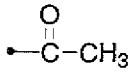
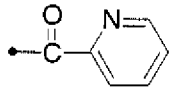
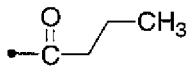
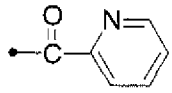
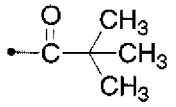
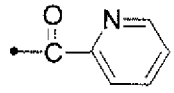
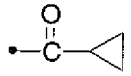
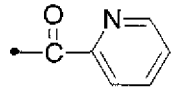
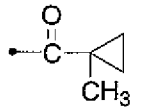
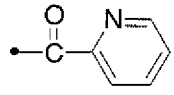
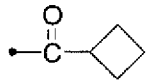
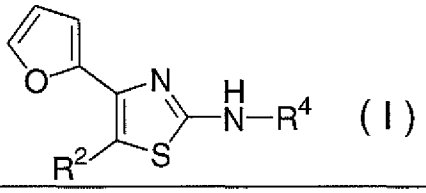
Composto No.	R^2	R^4
184		
185		
186		-H
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

Tabela 5 (continuação)



(I)

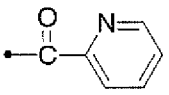
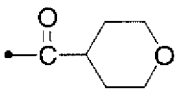
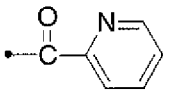
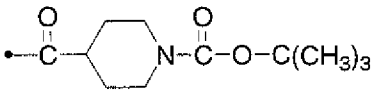
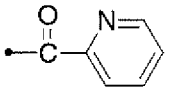
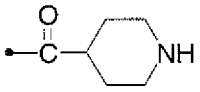
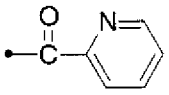
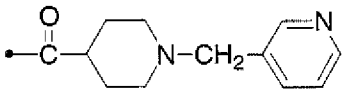
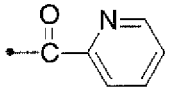
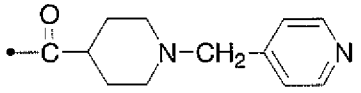
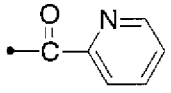
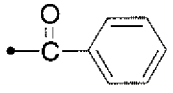
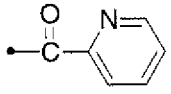
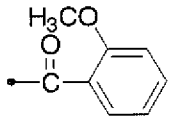
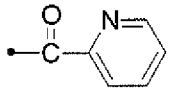
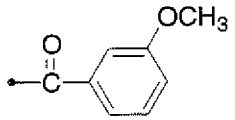
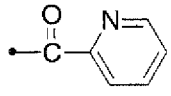
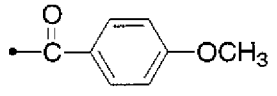
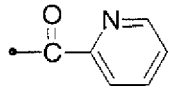
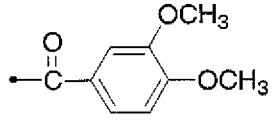
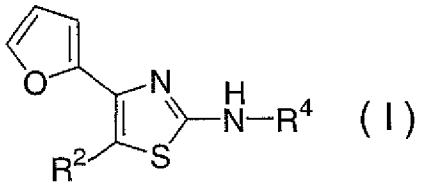
Composto No.	R^2	R^4
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		

Tabela 5 (continuação)



(I)

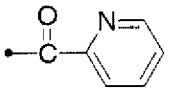
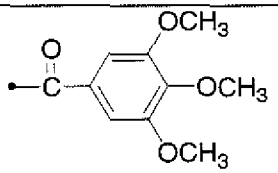
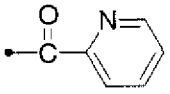
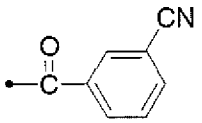
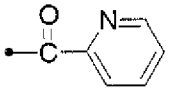
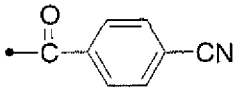
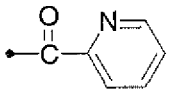
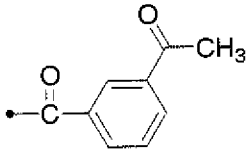
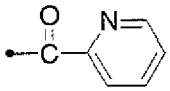
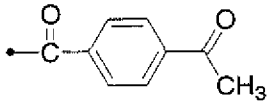
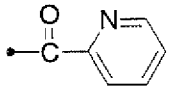
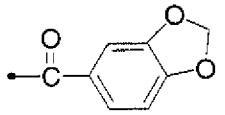
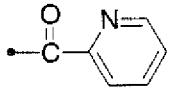
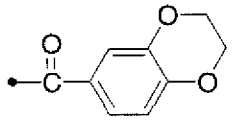
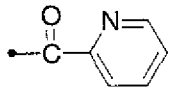
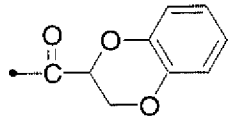
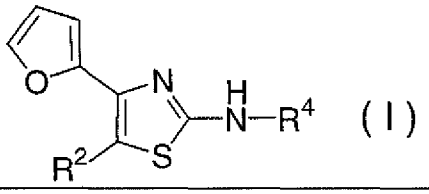
Composto No.	R^2	R^4
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		

Tabela 5 (continuação)



(I)

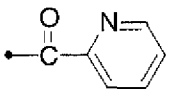
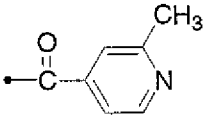
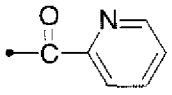
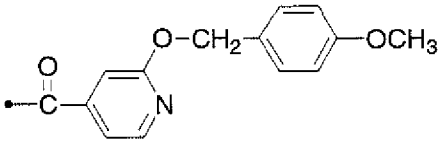
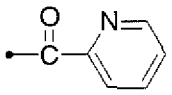
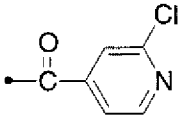
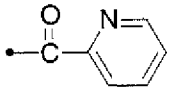
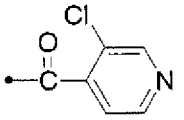
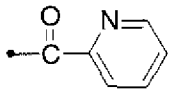
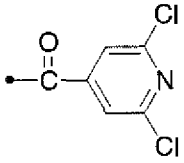
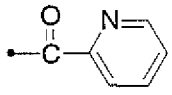
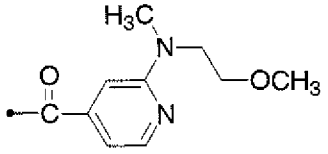
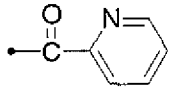
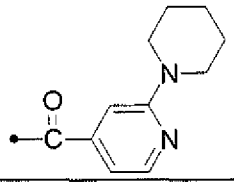
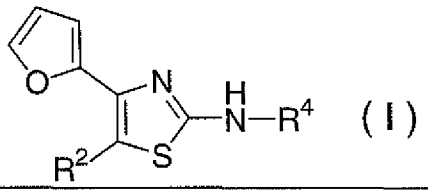
Composto No.	R^2	R^4
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		

Tabela 5 (continuação)



(I)

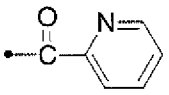
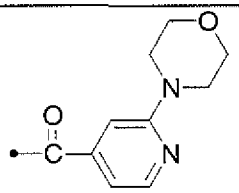
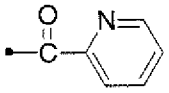
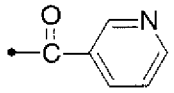
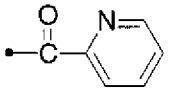
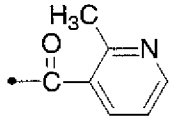
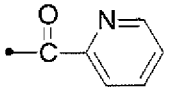
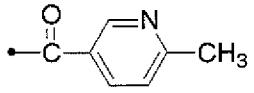
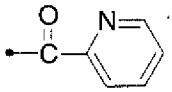
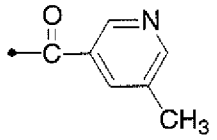
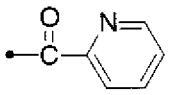
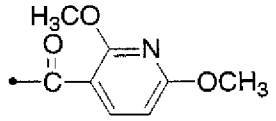
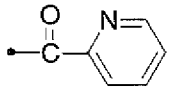
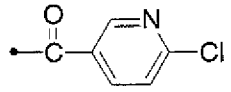
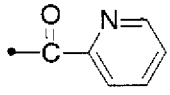
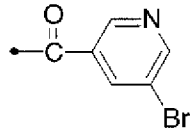
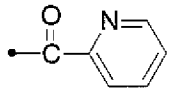
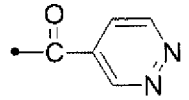
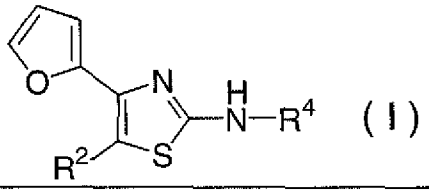
Composto No.	R^2	R^4
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		
226		
227		

Tabela 5 (continuação)



(I)

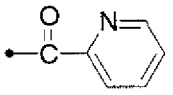
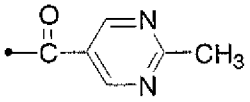
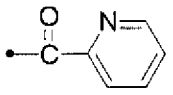
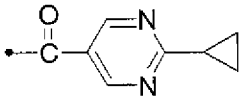
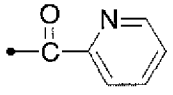
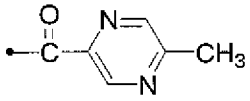
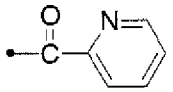
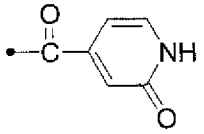
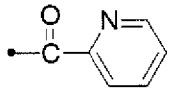
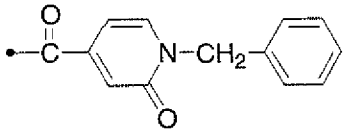
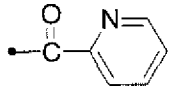
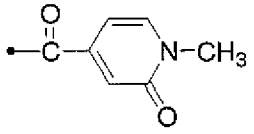
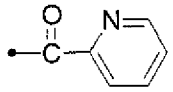
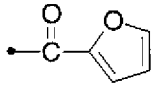
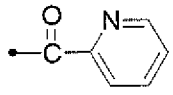
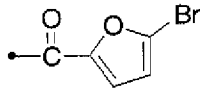
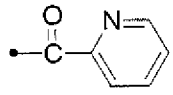
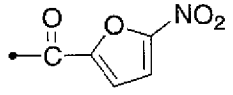
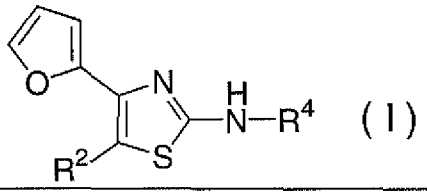
Composto No.	R^2	R^4
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		

Tabela 5 (continuação)



(I)

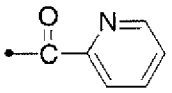
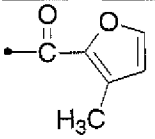
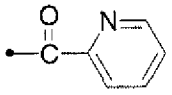
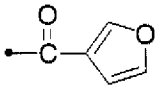
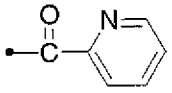
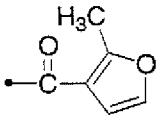
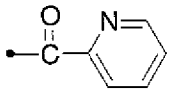
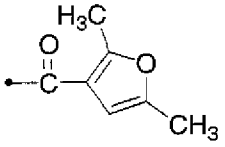
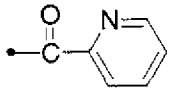
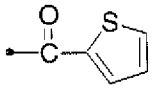
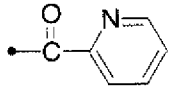
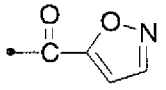
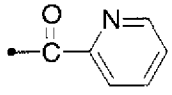
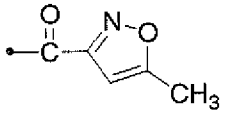
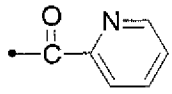
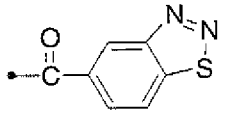
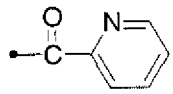
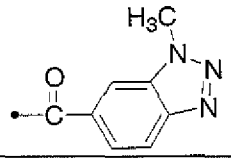
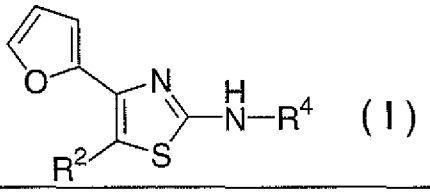
Composto No.	R^2	R^4
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		
245		

Tabela 5 (continuação)



(I)

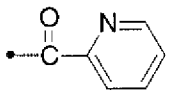
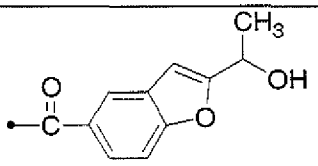
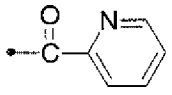
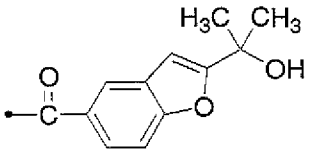
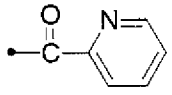
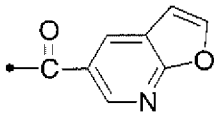
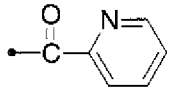
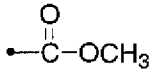
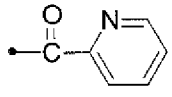
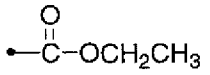
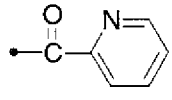
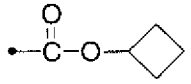
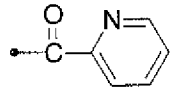
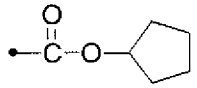
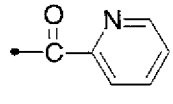
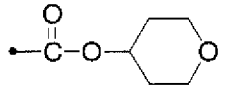
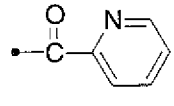
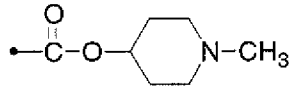
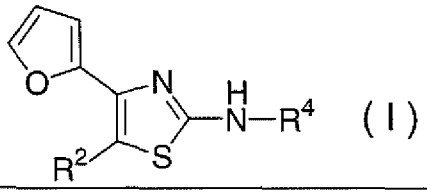
Composto No.	R^2	R^4
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		

Tabela 5 (continuação)



(I)

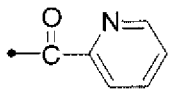
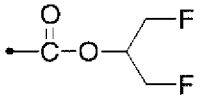
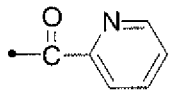
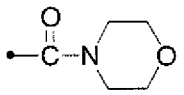
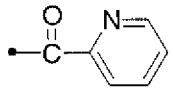
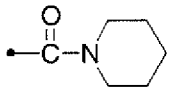
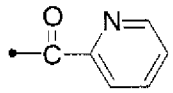
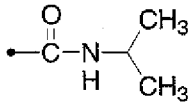
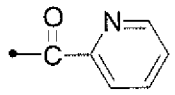
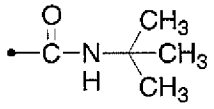
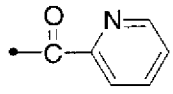
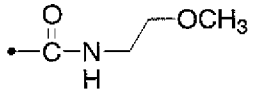
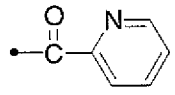
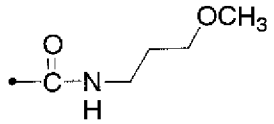
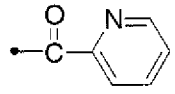
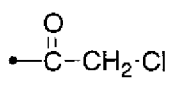
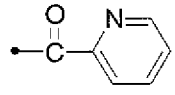
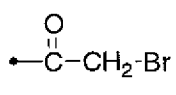
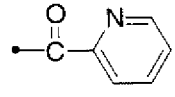
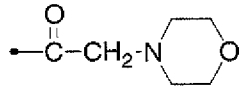
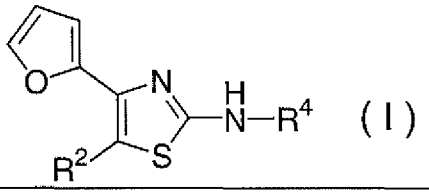
Composto No.	R^2	R^4
255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		

Tabela 5 (continuação)



(I)

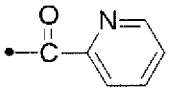
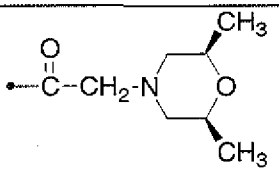
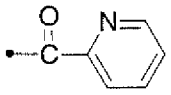
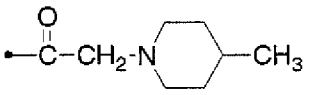
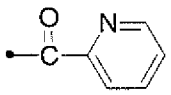
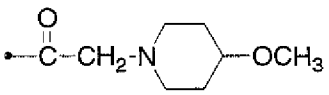
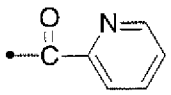
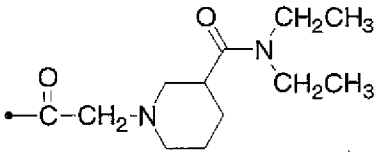
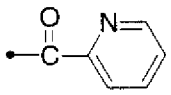
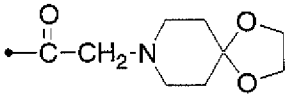
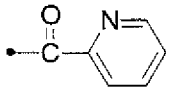
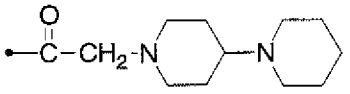
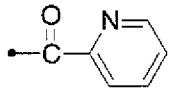
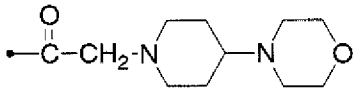
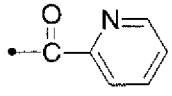
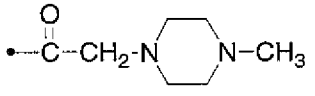
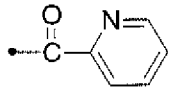
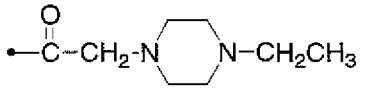
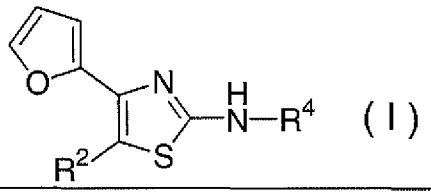
Composto No.	R^2	R^4
265		
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		

Tabela 5 (continuação)



(I)

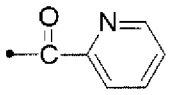
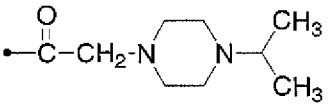
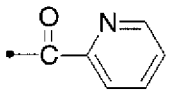
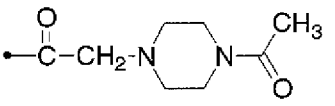
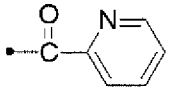
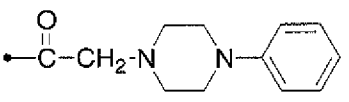
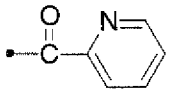
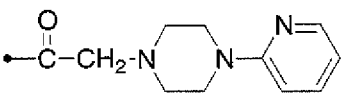
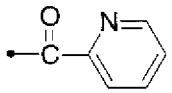
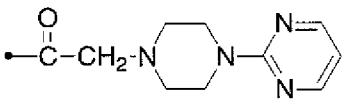
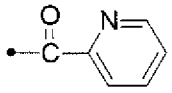
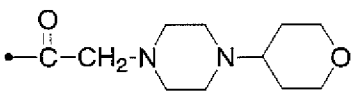
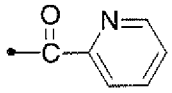
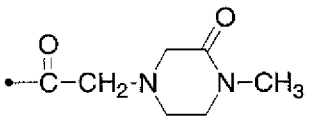
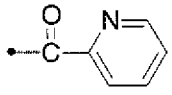
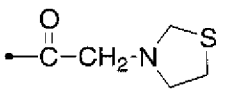
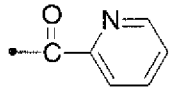
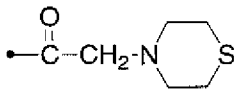
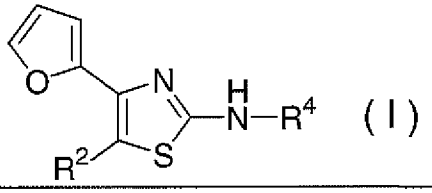
Composto No.	R^2	R^4
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		

Tabela 5 (continuação)



(I)

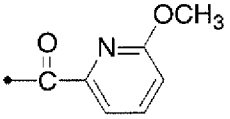
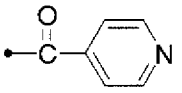
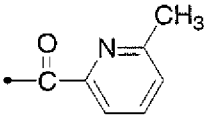
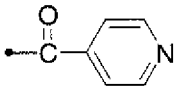
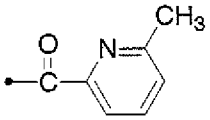
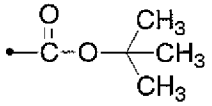
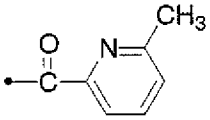
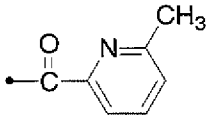
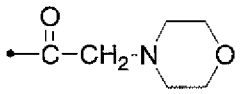
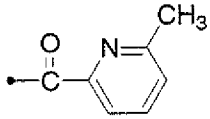
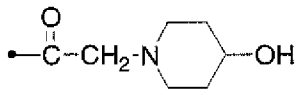
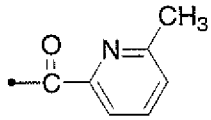
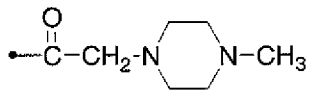
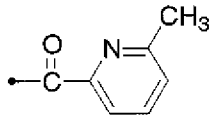
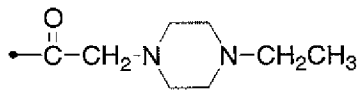
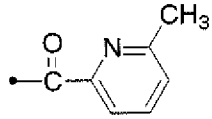
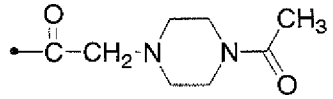
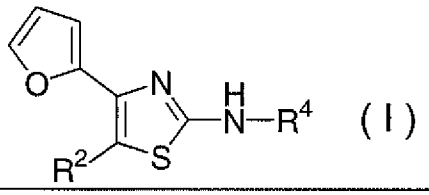
Composto No.	R^2	R^4
283		
284		
285		
286		-H
287		
288		
289		
290		
291		

Tabela 5 (continuação)



(I)

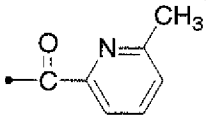
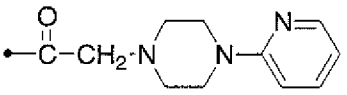
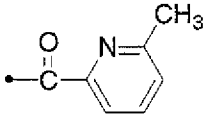
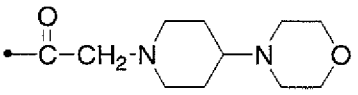
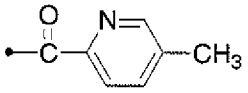
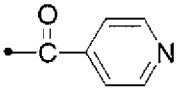
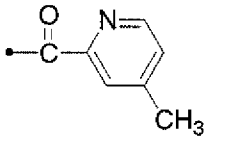
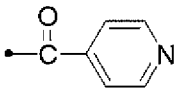
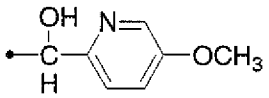
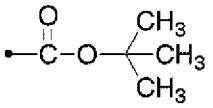
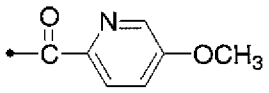
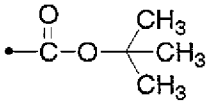
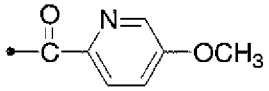
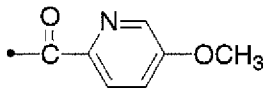
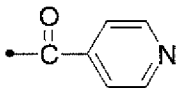
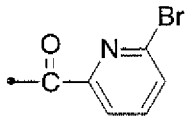
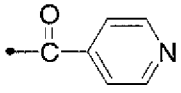
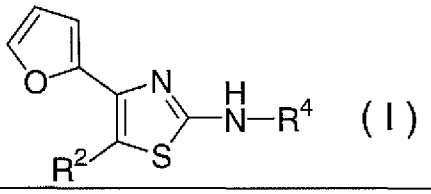
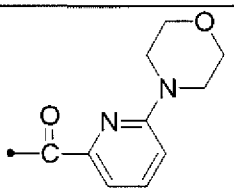
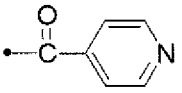
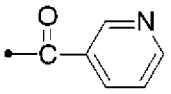
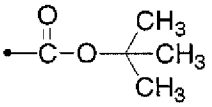
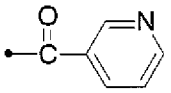
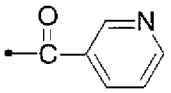
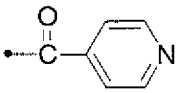
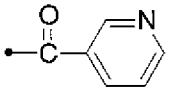
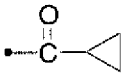
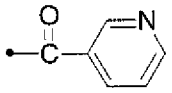
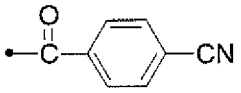
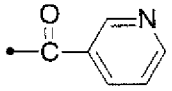
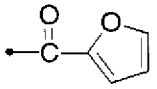
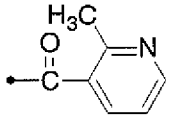
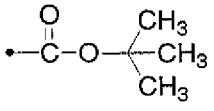
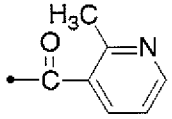
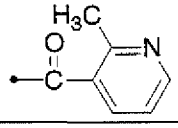
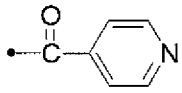
Composto No.	R^2	R^4
292		
293		
294		
295		
296		
297		
298		-H
299		
300		

Tabela 5 (continuação)

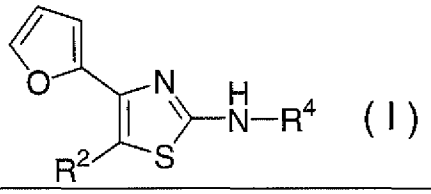


(I)

Composto No.	R^2	R^4
301		
302		
303		-H
304		
305		
306		
307		
308		
309		-H
310		

101

Tabela 5 (continuação)



(I)

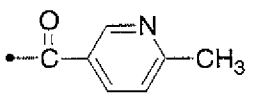
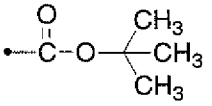
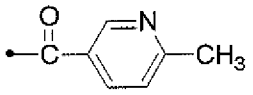
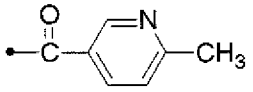
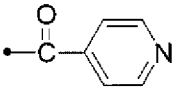
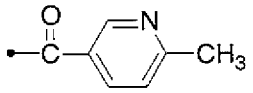
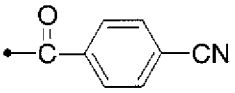
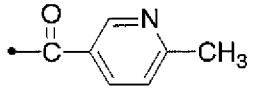
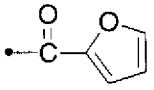
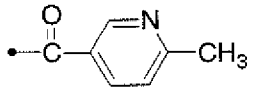
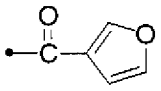
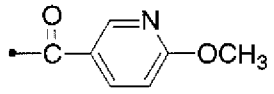
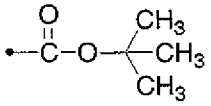
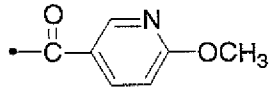
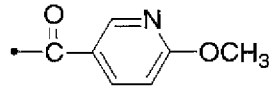
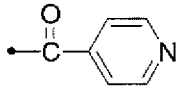
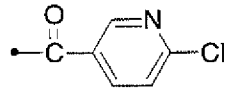
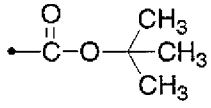
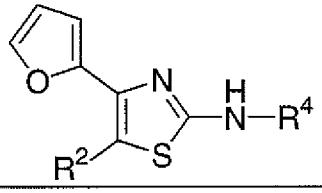
Composto No.	R^2	R^4
311		
312		-H
313		
314		
315		
316		
317		
318		-H
319		
320		

Tabela 5 (continuação)



(I)

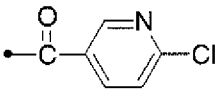
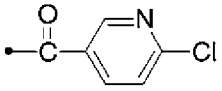
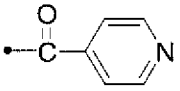
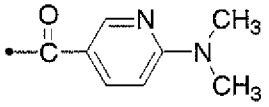
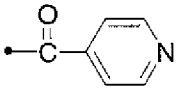
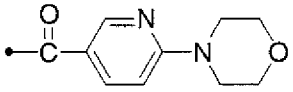
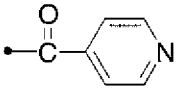
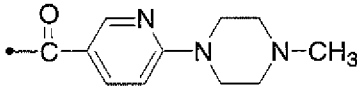
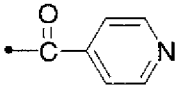
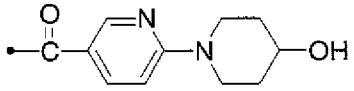
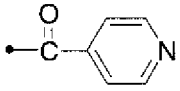
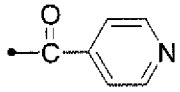
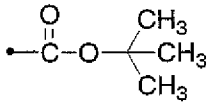
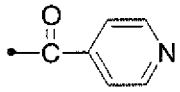
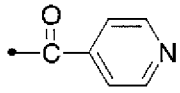
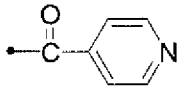
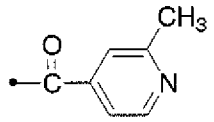
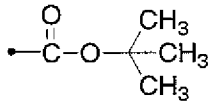
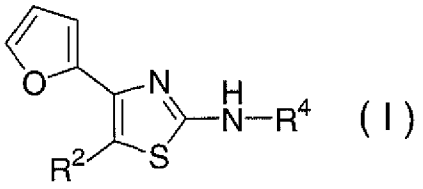
Composto No.	R^2	R^4
321		-H
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		-H
329		
330		

Tabela 5 (continuação)



(I)

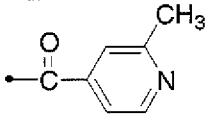
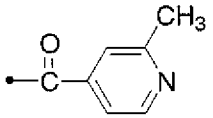
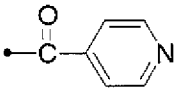
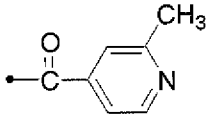
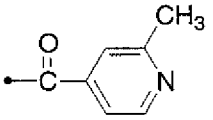
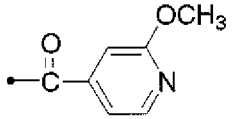
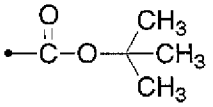
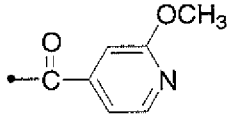
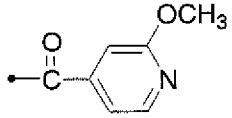
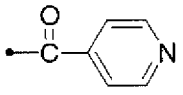
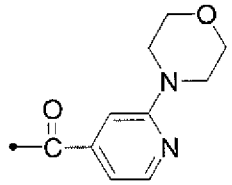
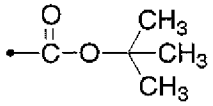
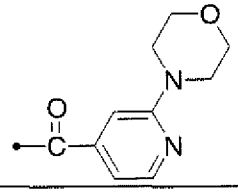
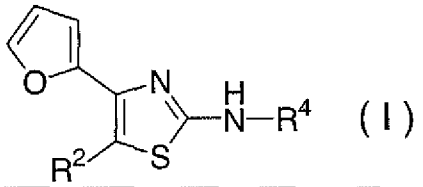
Composto No.	R^2	R^4
331		-H
332		
333		
334		
335		-H
336		
337		
338		-H

Tabela 5 (continuação)



(I)

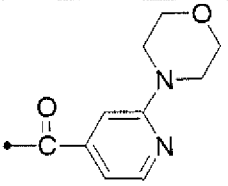
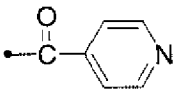
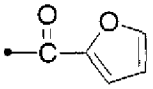
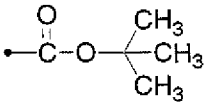
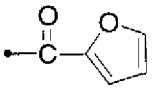
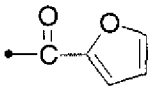
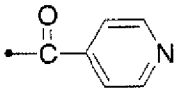
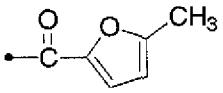
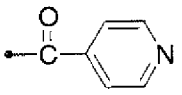
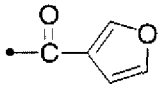
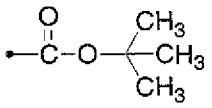
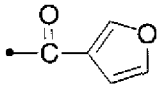
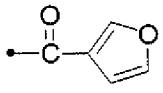
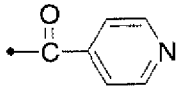
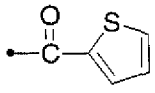
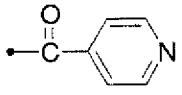
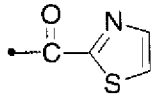
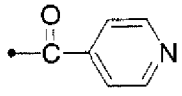
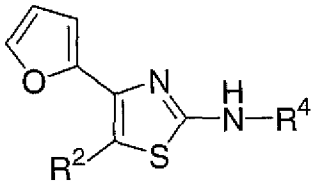
Composto No.	R^2	R^4
339		
340		
341		-H
342		
343		
344		
345		-H
346		
347		
348		

Tabela 5 (continuação)



(I)

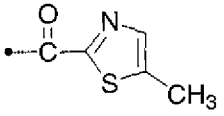
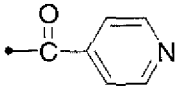
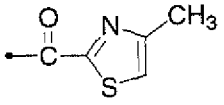
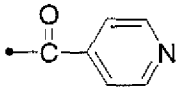
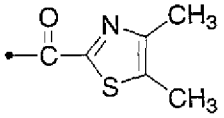
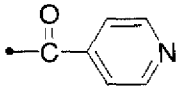
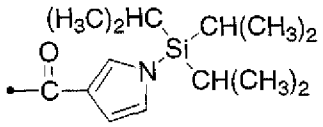
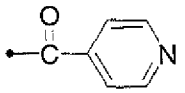
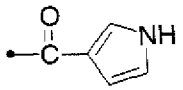
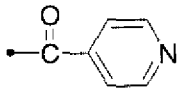
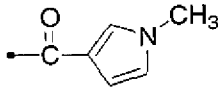
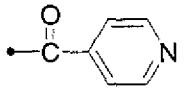
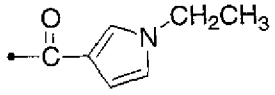
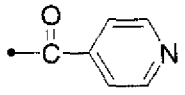
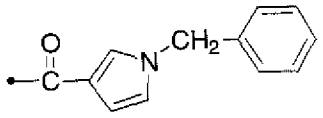
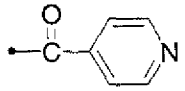
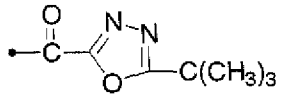
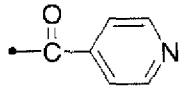
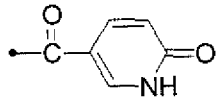
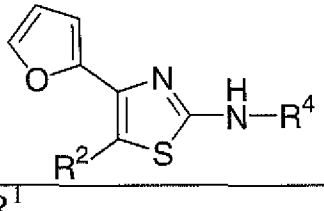
Composto No.	R^2	R^4
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		-H

Tabela 5 (continuação)



(I)

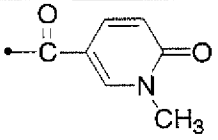
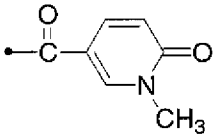
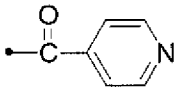
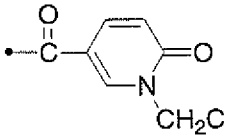
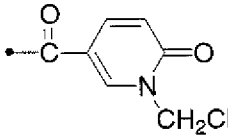
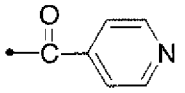
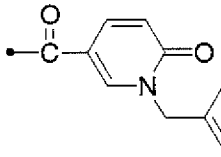
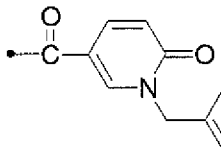
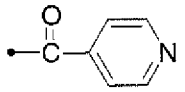
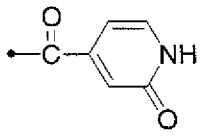
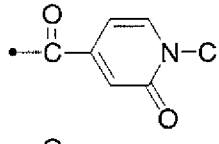
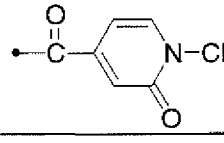
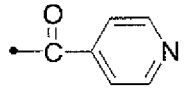
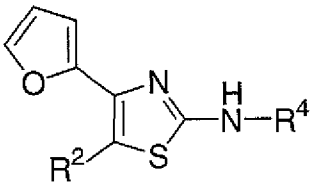
Composto No.	R^1	R^2
359		-H
360		
361		-H
362		
363		-H
364		
365		-H
366		-H
367		

Tabela 5 (continuação)



(I)

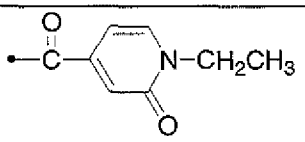
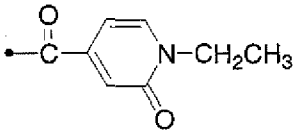
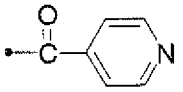
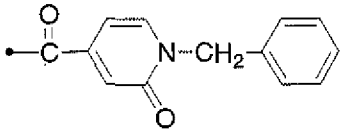
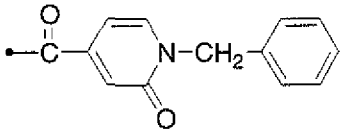
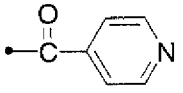
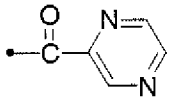
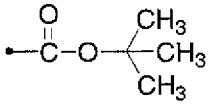
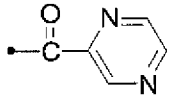
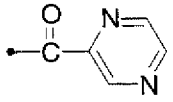
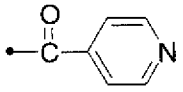
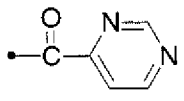
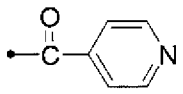
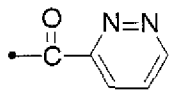
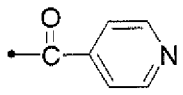
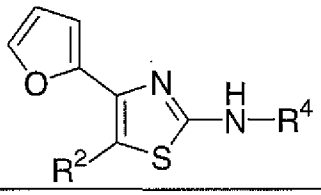
Composto No.	R^2	R^4
368		-H
369		
370		-H
371		
372		
373		-H
374		
375		
376		

Tabela 5 (continuação)



(I)

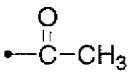
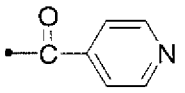
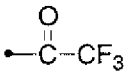
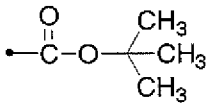
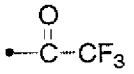
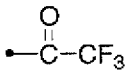
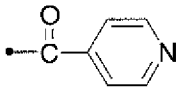
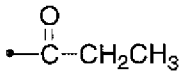
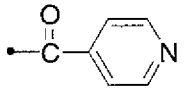
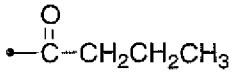
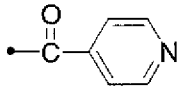
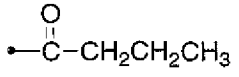
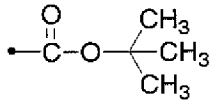
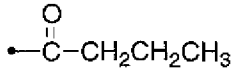
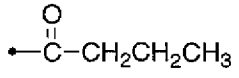
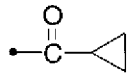
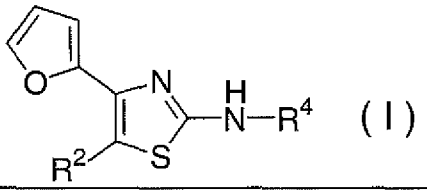
Composto No.	R^2	R^4
377		
378		
379		-H
380		
381		
382		
383		
384		-H
385		

Tabela 5 (continuação)



(I)

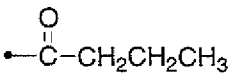
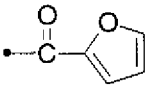
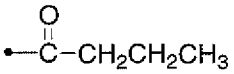
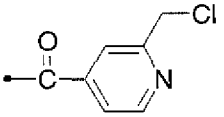
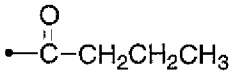
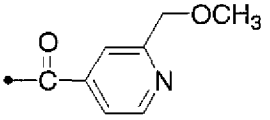
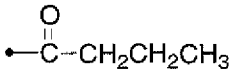
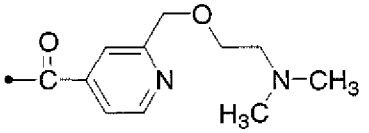
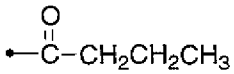
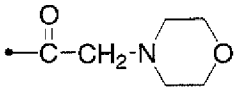
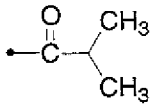
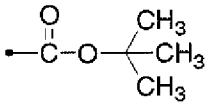
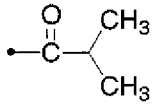
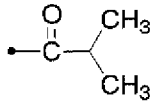
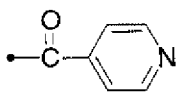
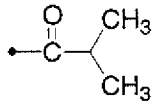
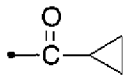
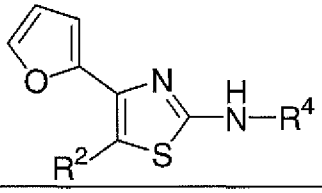
Composto No.	R^2	R^4
386		
387		
388		
389		
390		
391		
392		-H
393		
394		

Tabela 5 (continuação)



(I)

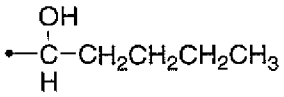
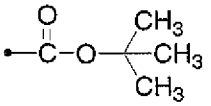
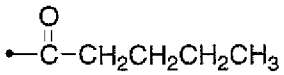
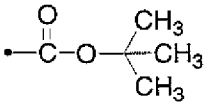
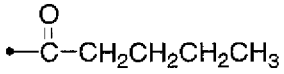
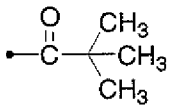
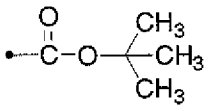
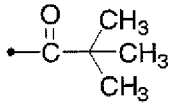
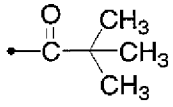
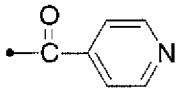
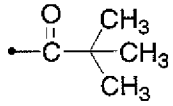
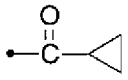
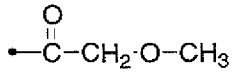
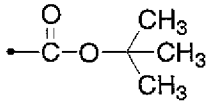
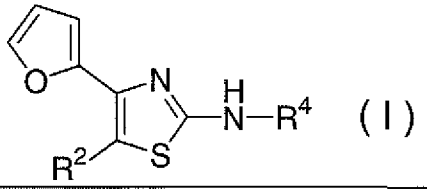
Composto No.	R^2	R^4
395		
396		
397		-H
398		
399		-H
400		
401		
402		

Tabela 5 (continuação)



(I)

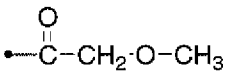
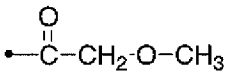
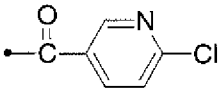
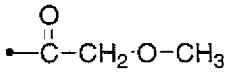
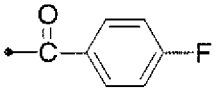
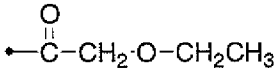
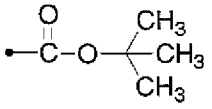
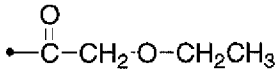
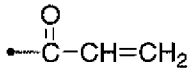
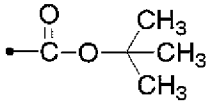
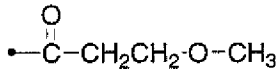
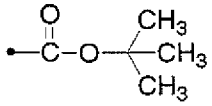
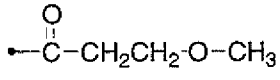
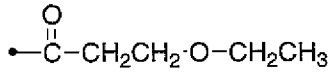
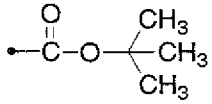
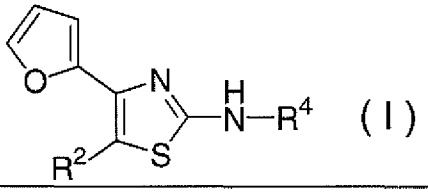
Composto No.	R^2	R^4
403		-H
404		
405		
406		
407		-H
408		
409		
410		-H
411		

Tabela 5 (continuação)



(I)

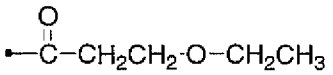
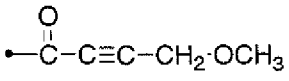
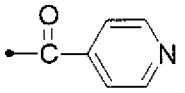
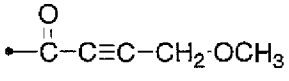
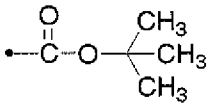
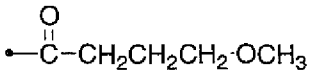
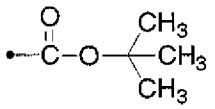
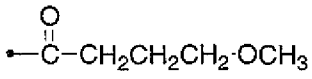
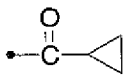
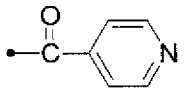
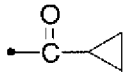
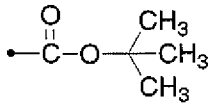
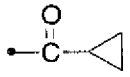
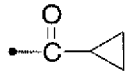
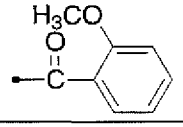
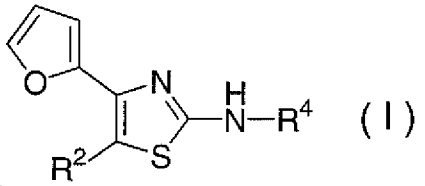
Composto No.	R^2	R^4
412		-H
413		
414		
415		
416		-H
417		
418		
419		-H
420		

Tabela 5 (continuação)



(I)

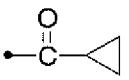
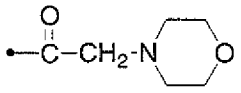
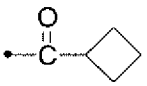
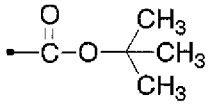
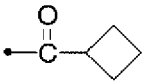
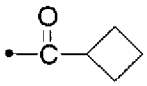
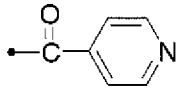
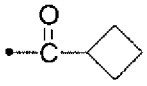
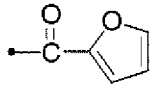
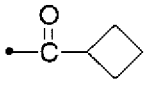
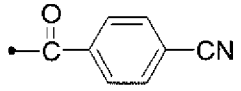
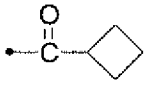
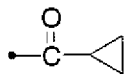
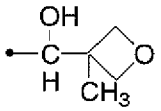
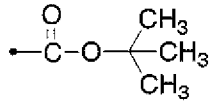
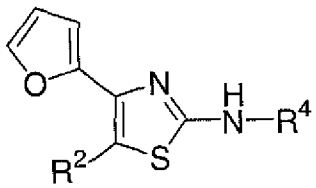
Composto No.	R^2	R^4
421		
422		
423		-H
424		
425		
426		
427		
428		

Tabela 5 (continuação)



(I)

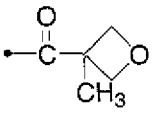
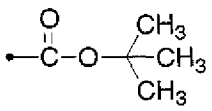
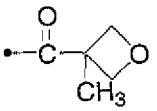
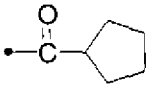
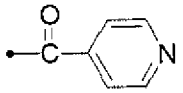
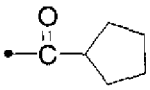
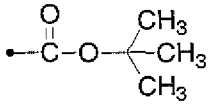
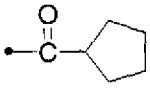
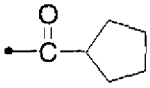
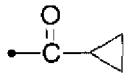
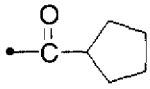
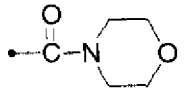
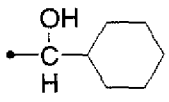
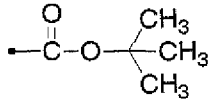
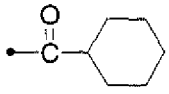
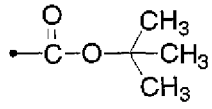
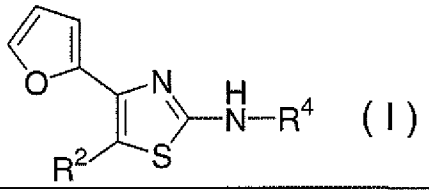
Composto No.	R^2	R^4
429		
430		-H
431		
432		
433		-H
434		
435		
436		
437		

Tabela 5 (continuação)



(I)

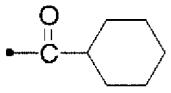
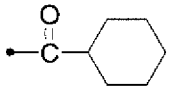
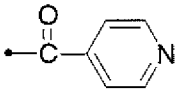
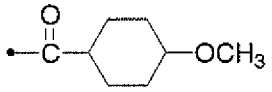
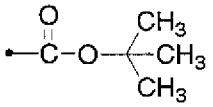
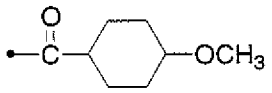
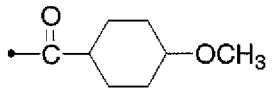
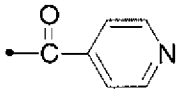
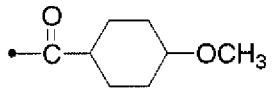
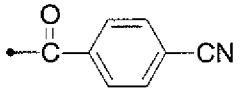
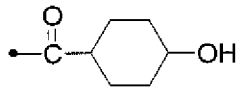
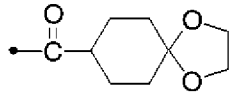
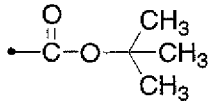
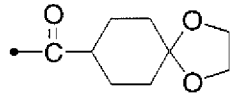
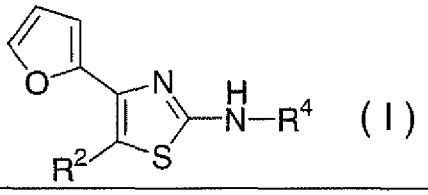
Composto No.	R^2	R^4
438		-H
439		
440		
441		-H
442		
443		
444		-H
445		
446		-H

Tabela 5 (continuação)



(I)

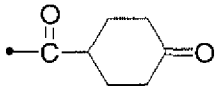
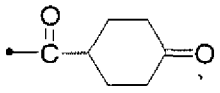
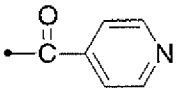
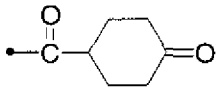
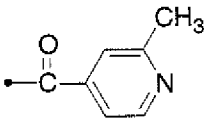
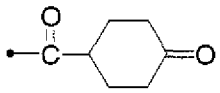
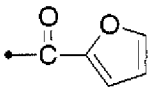
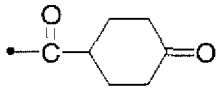
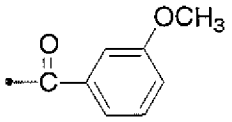
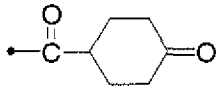
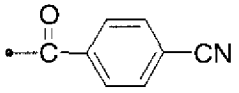
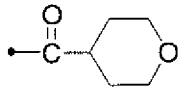
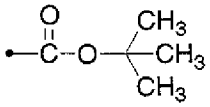
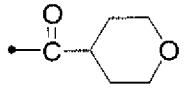
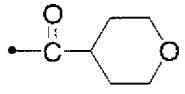
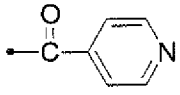
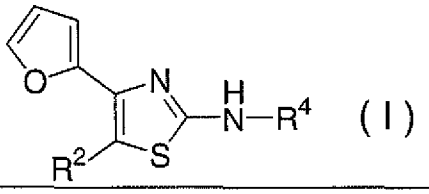
Composto No.	R^2	R^4
447		-H
448		
449		
450		
451		
452		
453		
454		-H
455		

Tabela 5 (continuação)



(I)

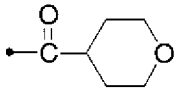
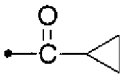
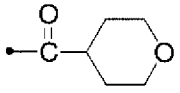
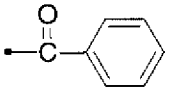
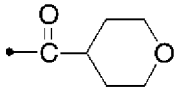
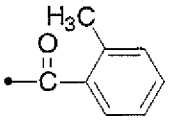
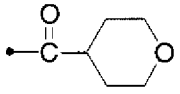
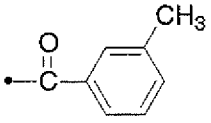
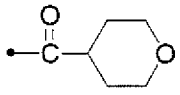
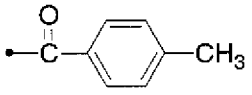
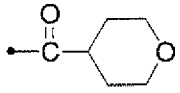
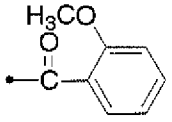
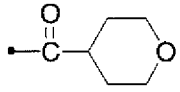
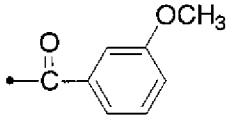
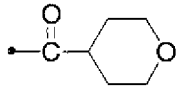
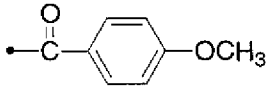
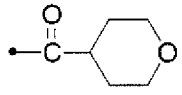
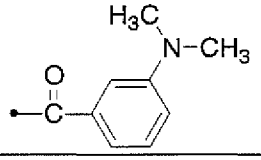
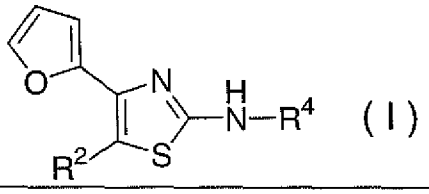
Composto No.	R^2	R^4
456		
457		
458		
459		
460		
461		
462		
463		
464		

Tabela 5 (continuação)



(I)

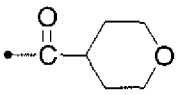
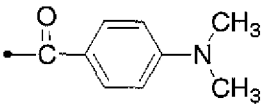
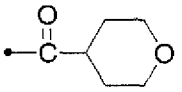
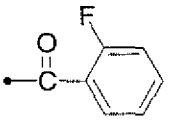
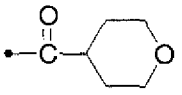
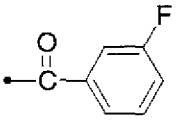
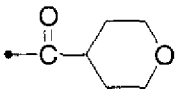
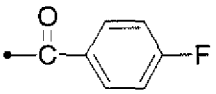
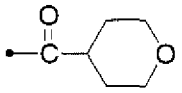
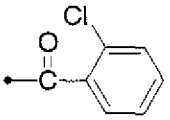
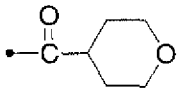
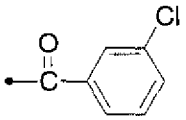
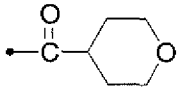
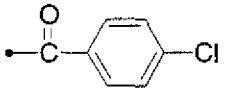
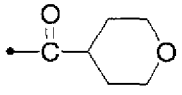
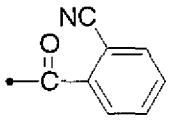
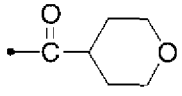
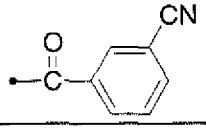
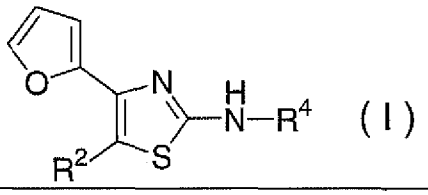
Composto No.	R^2	R^4
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		
472		
473		

Tabela 5 (continuação)



(I)

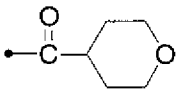
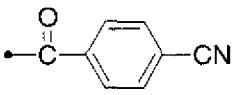
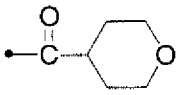
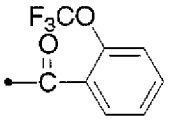
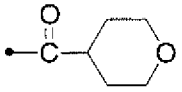
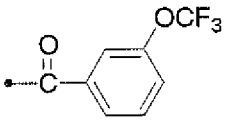
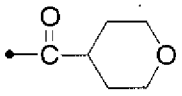
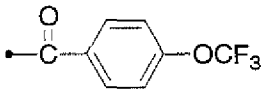
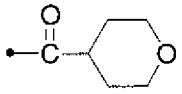
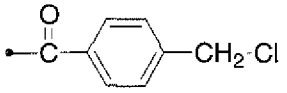
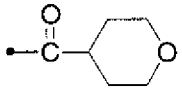
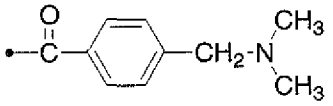
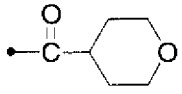
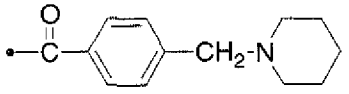
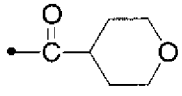
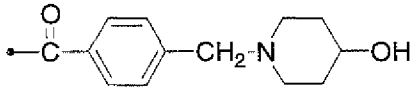
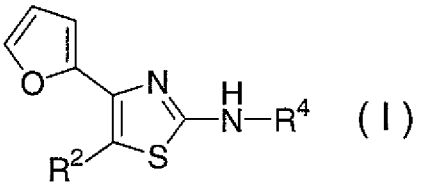
Composto No.	R^2	R^4
474		
475		
476		
477		
478		
479		
480		
481		

Tabela 5 (continuação)



(I)

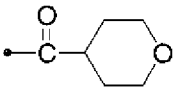
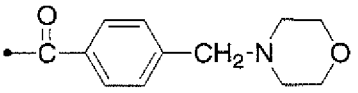
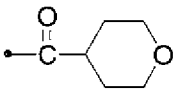
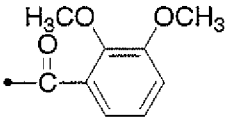
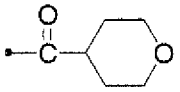
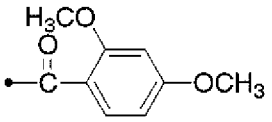
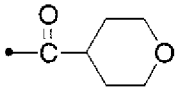
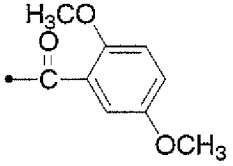
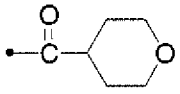
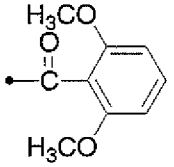
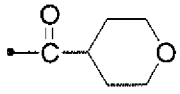
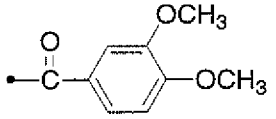
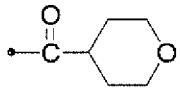
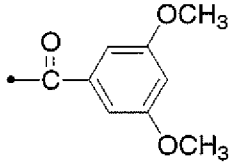
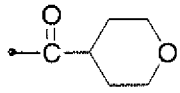
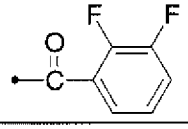
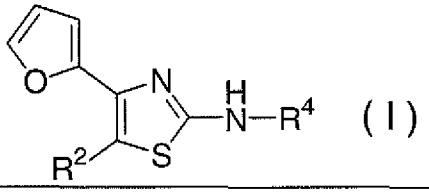
Composto No.	R^2	R^4
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		

Tabela 5 (continuação)



(I)

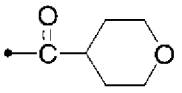
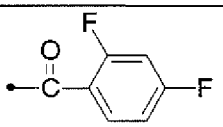
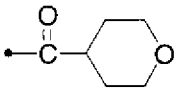
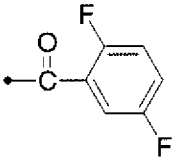
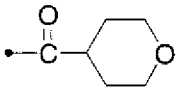
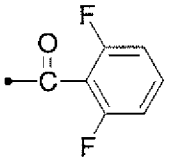
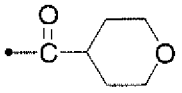
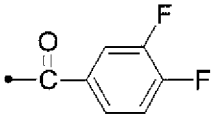
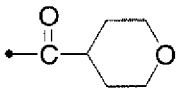
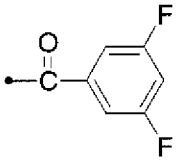
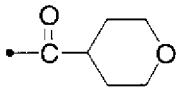
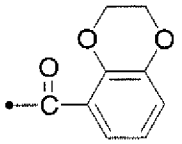
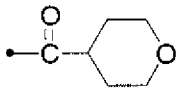
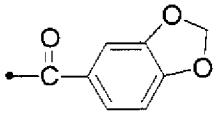
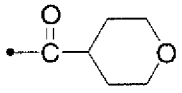
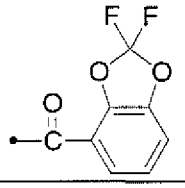
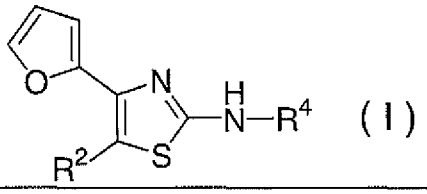
Composto No.	R^2	R^4
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		
497		

Tabela 5 (continuação)



(I)

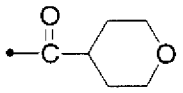
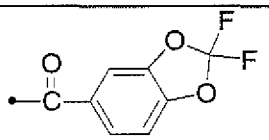
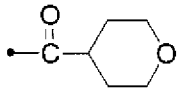
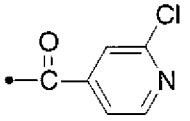
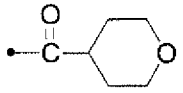
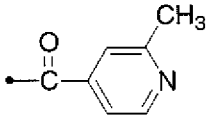
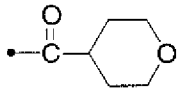
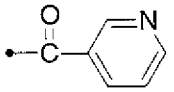
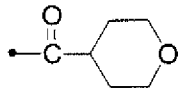
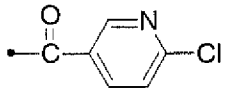
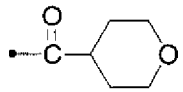
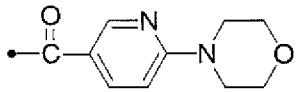
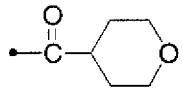
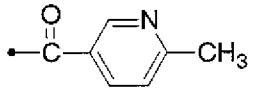
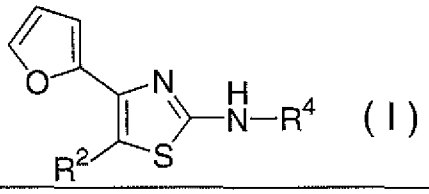
Composto No.	R^2	R^4
498		
499		
500		
501		
502		
503		
504		

Tabela 5 (continuação)



(I)

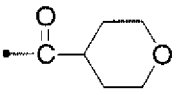
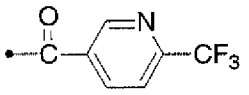
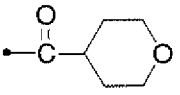
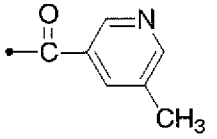
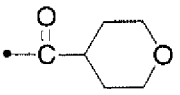
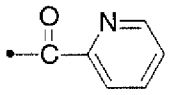
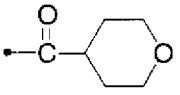
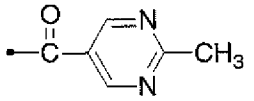
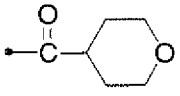
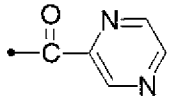
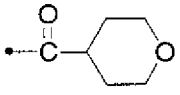
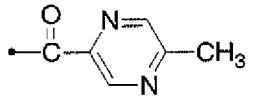
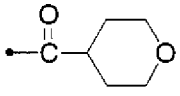
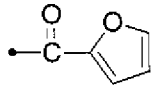
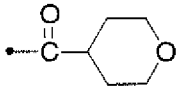
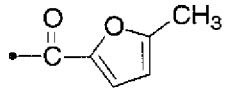
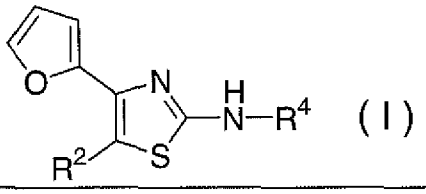
Composto No.	R^2	R^4
505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		

Tabela 5 (continuação)



(I)

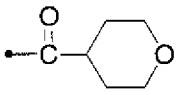
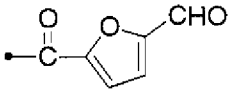
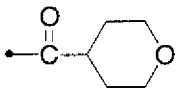
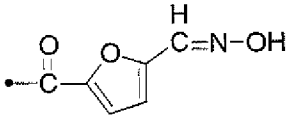
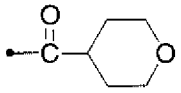
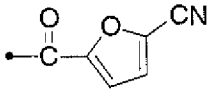
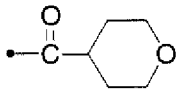
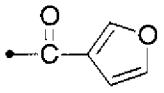
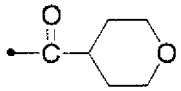
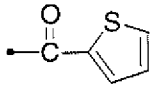
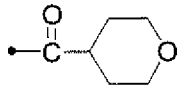
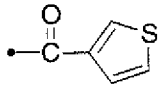
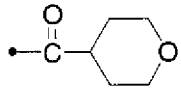
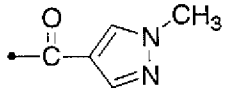
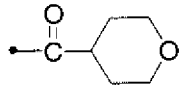
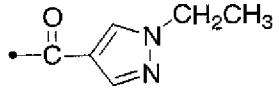
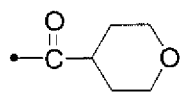
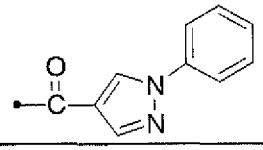
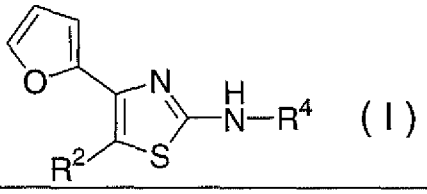
Composto No.	R^2	R^4
513		
514		
515		
516		
517		
518		
519		
520		
521		

Tabela 5 (continuação)



(I)

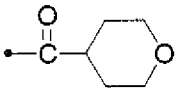
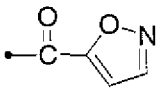
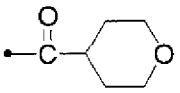
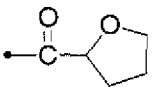
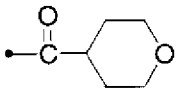
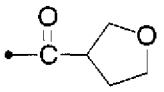
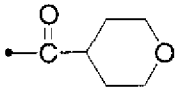
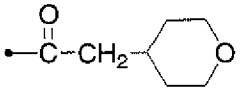
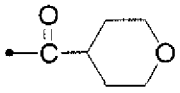
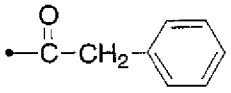
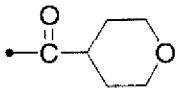
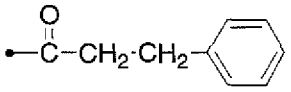
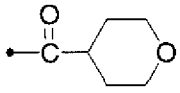
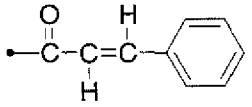
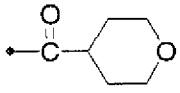
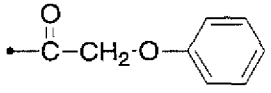
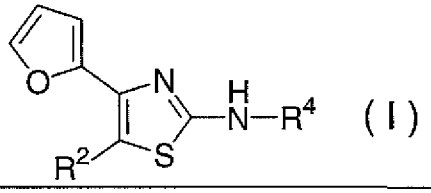
Composto No.	R^2	R^4
522		
523		
524		
525		
526		
527		
528		
529		

Tabela 5 (continuação)



(I)

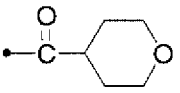
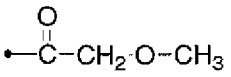
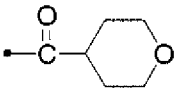
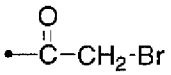
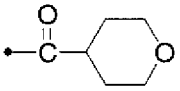
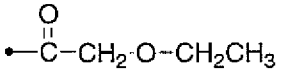
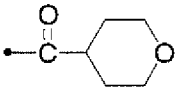
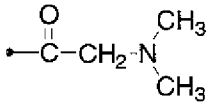
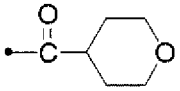
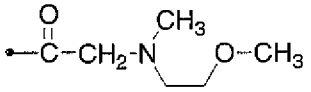
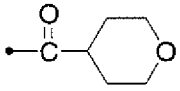
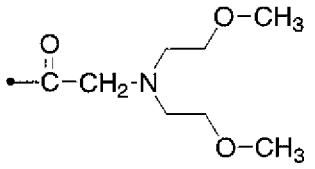
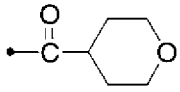
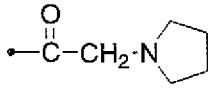
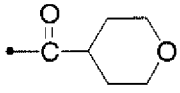
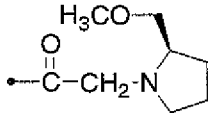
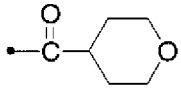
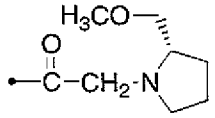
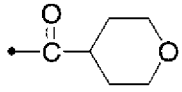
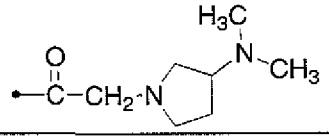
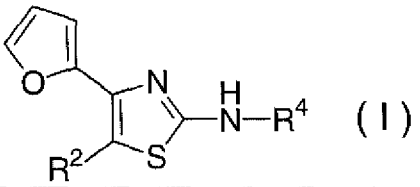
Composto No.	R^2	R^4
530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		
538		
539		

Tabela 5 (continuação)



(I)

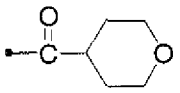
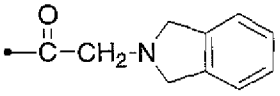
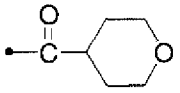
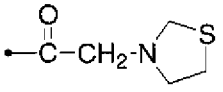
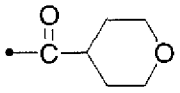
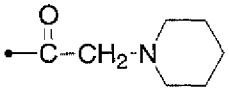
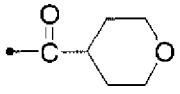
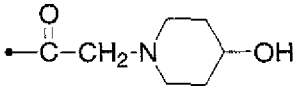
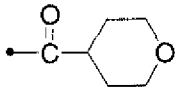
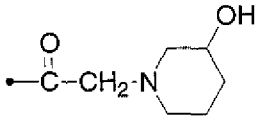
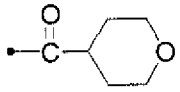
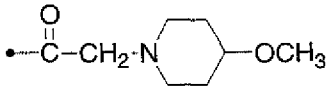
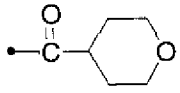
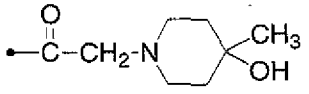
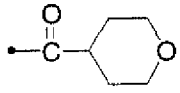
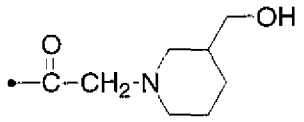
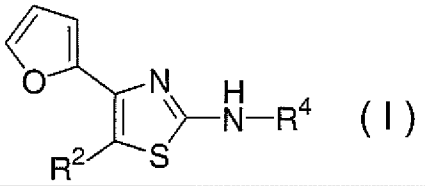
Composto No.	R^2	R^4
540		
541		
542		
543		
544		
545		
546		
547		

Tabela 5 (continuação)



(I)

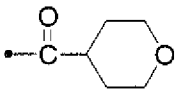
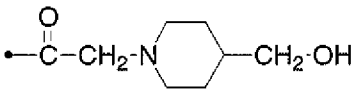
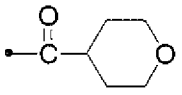
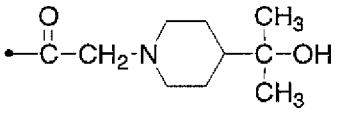
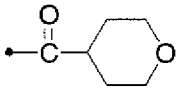
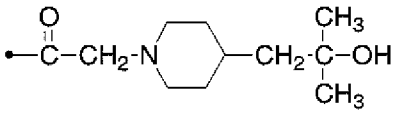
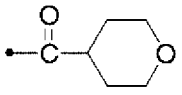
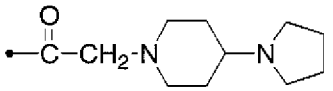
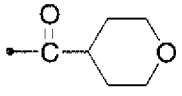
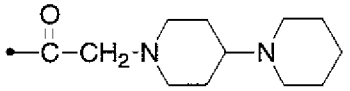
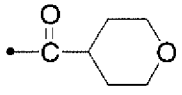
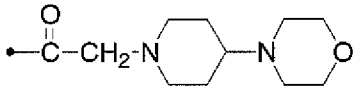
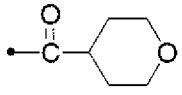
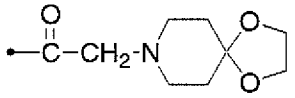
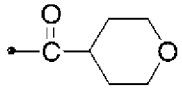
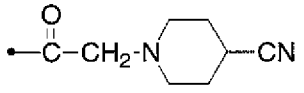
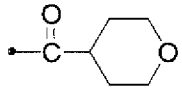
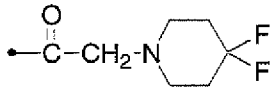
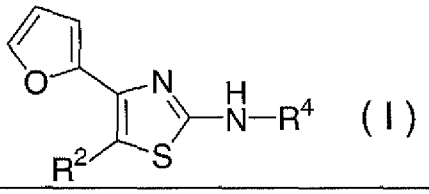
Composto No.	R^2	R^4
548		
549		
550		
551		
552		
553		
554		
555		
556		

Tabela 5 (continuação)



(I)

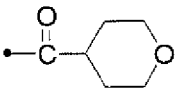
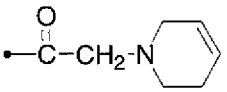
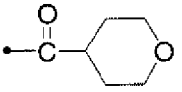
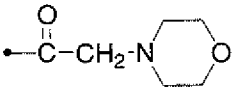
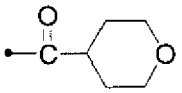
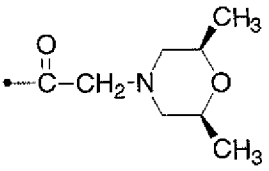
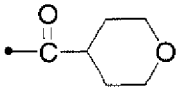
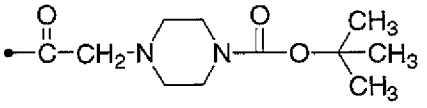
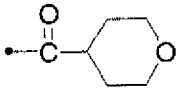
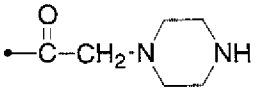
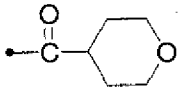
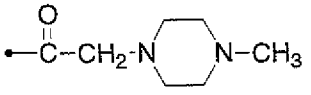
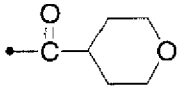
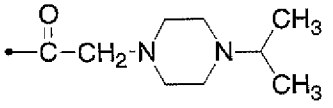
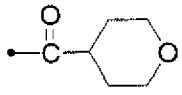
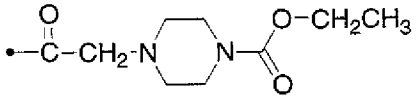
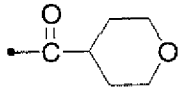
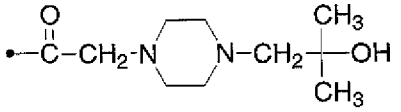
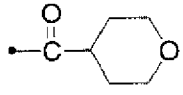
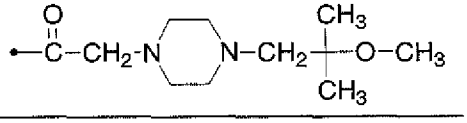
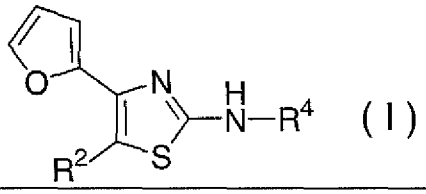
Composto No.	R^2	R^4
557		
558		
559		
560		
561		
562		
563		
564		
565		
566		

Tabela 5 (continuação)



(I)

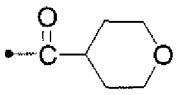
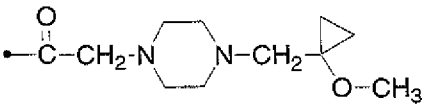
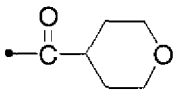
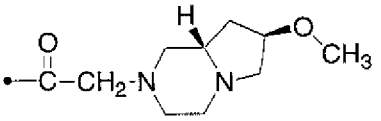
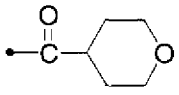
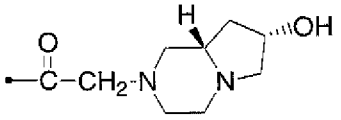
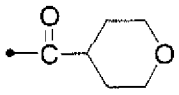
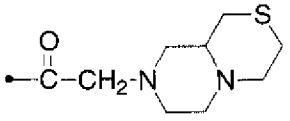
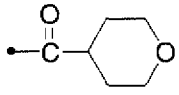
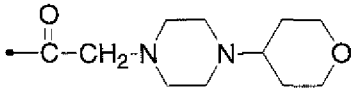
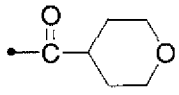
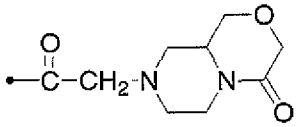
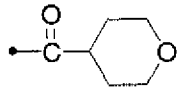
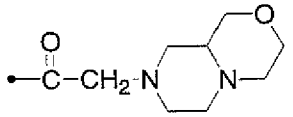
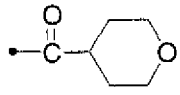
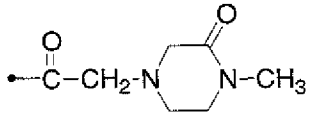
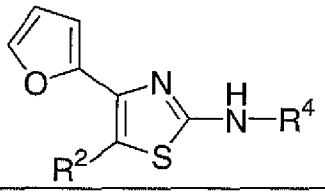
Composto No.	R^2	R^4
567		
568		
569		
570		
571		
572		
573		
574		

Tabela 5 (continuação)



(I)

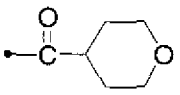
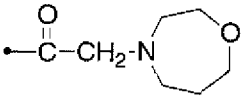
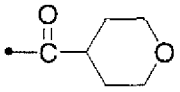
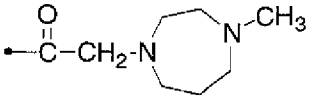
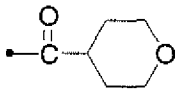
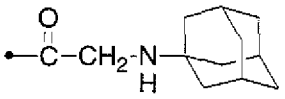
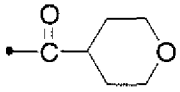
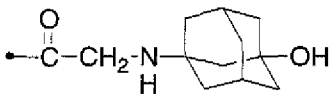
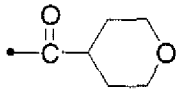
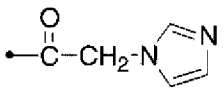
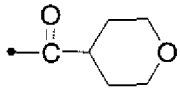
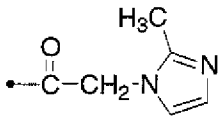
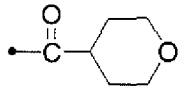
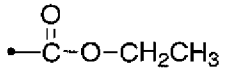
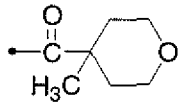
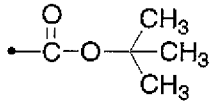
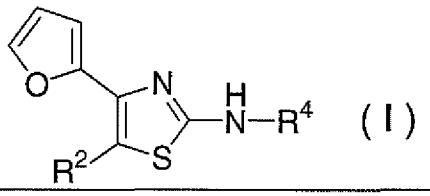
Composto No.	R^2	R^4
575		
576		
577		
578		
579		
580		
581		
582		

Tabela 5 (continuação)



(I)

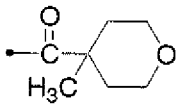
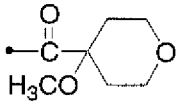
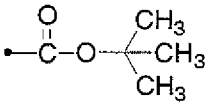
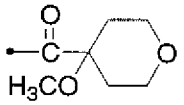
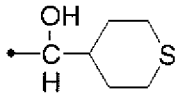
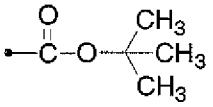
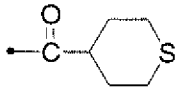
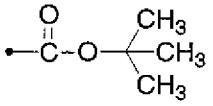
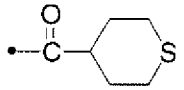
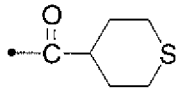
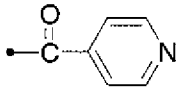
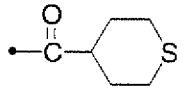
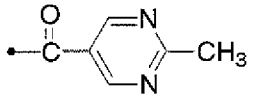
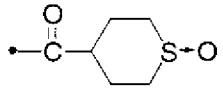
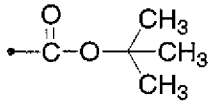
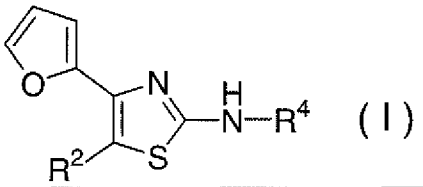
Composto No.	R^2	R^4
583		-H
584		
585		-H
586		
587		
588		-H
589		
590		
591		

Tabela 5 (continuação)



(I)

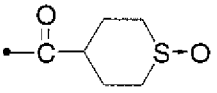
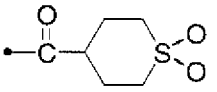
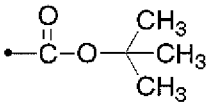
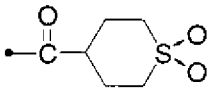
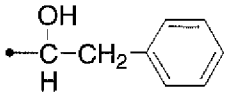
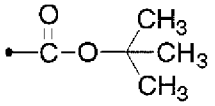
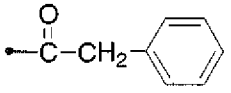
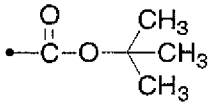
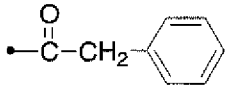
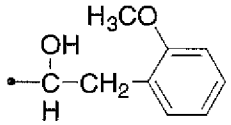
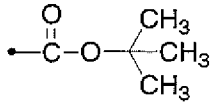
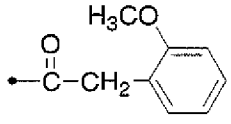
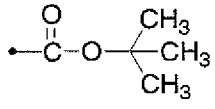
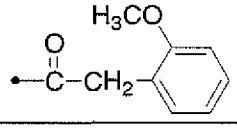
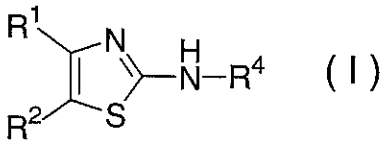
Composto No.	R^2	R^4
592		-H
593		
594		-H
595		
596		
597		-H
598		
599		
600		-H

Tabela 6



(I)

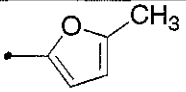
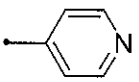
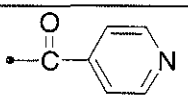
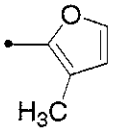
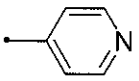
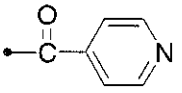
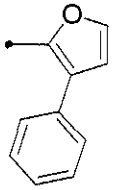
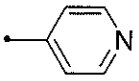
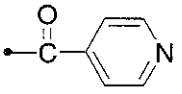
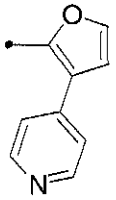
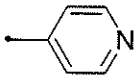
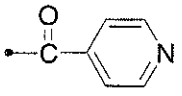
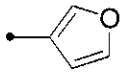
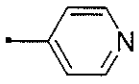
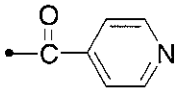
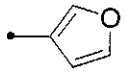
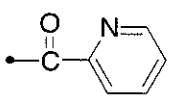
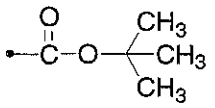
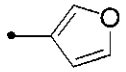
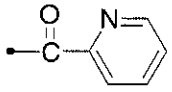
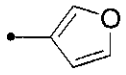
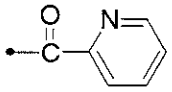
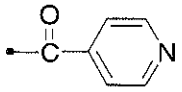
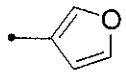
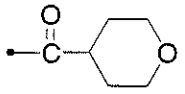
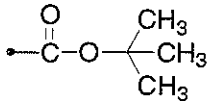
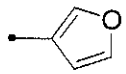
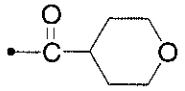
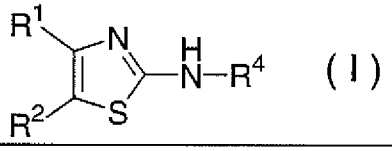
Composto No.	R^1	R^2	R^4
601			
602			
603			
604			
605			
606			
607			-H
608			
609			
610			-H

Tabela 6 (continuação)



(I)

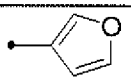
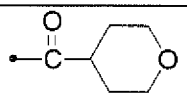
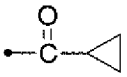
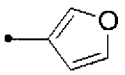
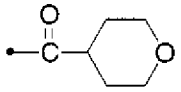
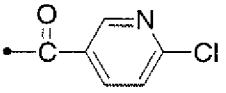
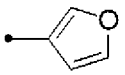
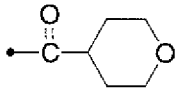
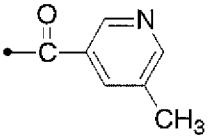
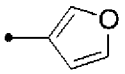
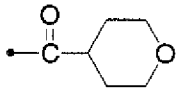
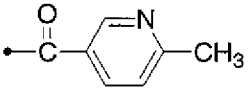
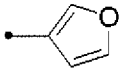
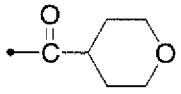
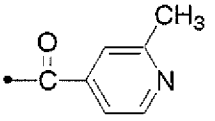
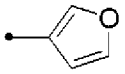
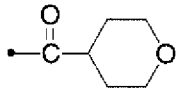
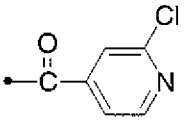
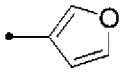
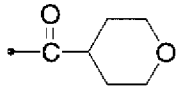
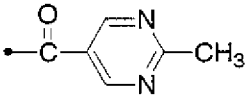
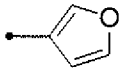
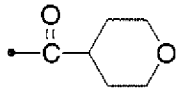
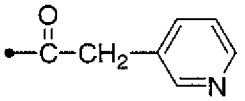
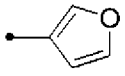
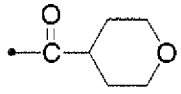
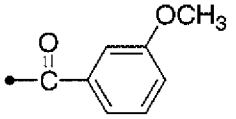
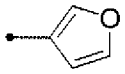
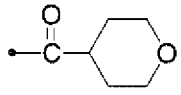
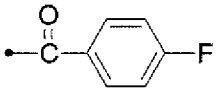
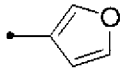
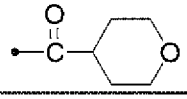
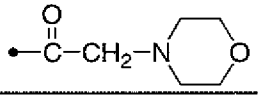
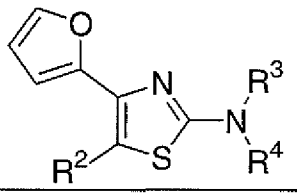
Composto No.	R^1	R^2	R^4
611			
612			
613			
614			
615			
616			
617			
618			
619			
620			
621			

Tabela 7



(I)

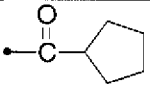
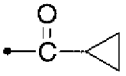
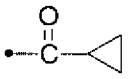
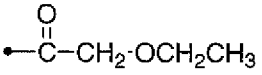
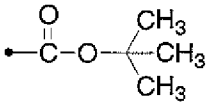
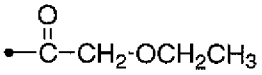
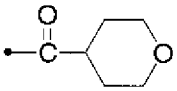
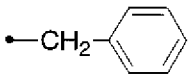
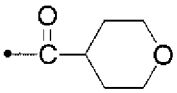
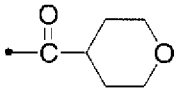
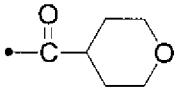
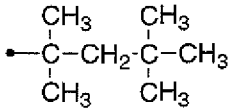
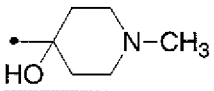
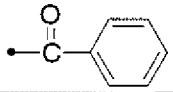
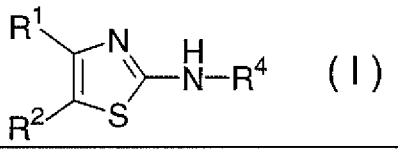
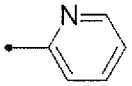
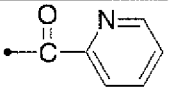
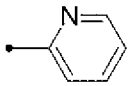
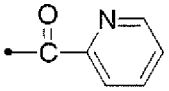
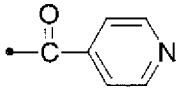
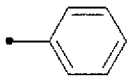
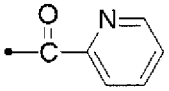
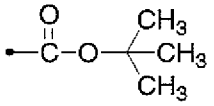
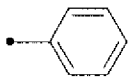
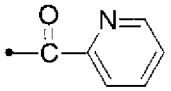
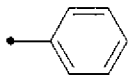
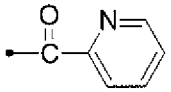
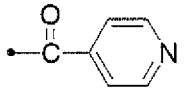
Composto No.	R^2	R^3	R^4
622			
623		-CH_3	
624		-H	-CH_3
625		-H	
626		-H	-CH_3
627		-H	-$C(CH_3)_3$
628		-H	
629		-H	

Tabela 8



(I)

Composto No.	R^1	R^2	R^4
630			-H
631			
632			
633			-H
634			

Atividades farmacológicas de Compostos (I) típicos são ilustrados abaixo com referência a Exemplos de Teste.

Exemplo de teste 1 - Atividade de ligação ao receptor de adenosina (teste de ligação de receptor de adenosina A_{2A})

Este teste foi realizado de uma maneira similar a um método de Bruns *et al* (*Molecular Pharmacology*, vol. 29, p. 331, 1986).

Corpus striatum de ratos (rato SD, pela Nippon SLC) foi suspenso em 50 ml de um tamponante (Tris-HCl) de cloridrato de tris(hidroximetil)aminometano a 50 mmol/l resfriado com gelo (pH 7,7) usando-se um homogeneizador *polytron* (da Kinematica). O homogeneizado resultante foi centrifugado (48.000 x g, 20 minutos), e o precipitado resultante foi novamente suspenso por meio da adição da mesma quantidade de um tamponante de Tris-HCl a 50 mmol/l, seguido de centrifugação na mesma condição. O precipitado final resultante foi suspenso por meio de adição de um tamponante de Tris-Hcl a 50 mmol/l [contendo 10 mmol/l de cloreto de magnésio, adenosina desaminase 0,02 unidades/mg de tecido (da Sigma)] de forma que a concentração de tecido foi de 5 mg (peso úmido)/ml.

A 100 µl da suspensão de tecido purificada acima, adicionou-se 80 µl (concentração final de 6,0 mmol/l) de CGS-21680 {^{3}H-2-[p-(2-carboxietil)fenotilamino]-5'-(N-etilcarboxamido)-adenosina marcado com trítio: 40 curies/mmol; da New England Nuclear [*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 251, p. 888, 1989]} e 20 µl de uma solução de composto de teste (10^{-7} mol/l; uma solução de um composto de teste em DMSO foi diluída com tamponante de Tris-HCl). A mistura resultante foi deixada descansar a 25°C durante 120 minutos, seguido de rápida filtração com sucção através de um filtro de papel de fibra de vidro (GF/C; com Whatman). O filtro foi lavado imediatamente três vezes com 200 µl de um tamponante de Tris-Hcl a 50 mmol/l resfriado com gelo. O filtro de papel em fibra de vidro foi transferido para um frasco, Microscinti (da Perkin

Elmer) foi adicionado a isto, e mediu-se o nível de radioatividade com Topcount (da Perkin Elmer).

A taxa de inibição de ligação do composto de teste para o receptor de adenosina A_{2A} (ligação ^{3}H-CGS21680) foi calculada de acordo com a fórmula a seguir.

$$\text{taxa de inibição (\%)} = \left(1 - \frac{\text{quantidade de ligação na presença de composto de teste - quantidade de ligação não-específica}}{\text{quantidade de ligação total - quantidade de ligação não-específica}}\right) \times 100$$

Quantidade de ligação total meio o teor de radioatividade e ligação ^{3}H-CGS21680 na ausência do composto de teste. Quantidade de ligação não específica meio o teor de radioatividade de liquefação ^{3}H-CGS21680 na presença de 100 □mol/l de ciclopentiladenosina (CPA; da Sigma). Quantidade de ligação na presença de composto de teste meio o teor de radioatividade de ligação ^{3}H-CGS21680 na presença de 10^{-7} mol/l do composto de teste.

Os resultados são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9

Composto nº	Taxa de inibição de ligação de receptor de adenosina A_{2A} de rato (%) (10^{-7} mol/l)	Composto nº	Taxa de inibição de ligação de receptor de adenosina A_{2A} de rato (%) (10^{-7} mol/l)
1	90	187	86
4	95	191	98
5	100	206	95
8	100	228	84
9	100	234	100
11	100	249	85
19	90	348	100
23	85	431	98
24	88	455	100
41	92	456	94
46	95	462	99
87	100	468	93
94	100	502	90
99	98	504	100
131	99	511	88
149	91	515	95
170	87	558	92

Tabela 9 indica que Compostos (I) apresentam um forte antagonismo de receptor de adenosina A_{2A}. Portanto, sugeriu-se que composição farmacêutica compreendendo Composto (I) como o ingrediente ativo é eficaz para doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A} [por exemplo, distúrbios do sistema nervoso central, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia da AIDS, encefalopatia espongiforme transmissível, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, atrofia de sistema múltiplo, isquemia cerebral, distúrbio de déficit de atenção hiperatividade, distúrbio do sono, claudicação intermitente, diabetes, distúrbios de ansiedade (p. ex., ataque de pânico e distúrbio de pânico, fobia, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio do estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, sintomas físicos de ansiedade ou causados por

substância), distúrbios do humor (p. ex., depressão, distúrbio distímico, distúrbio circulatório-humor), síndrome da perna inquieta (RLS), dependência de droga (p. ex., dependência de álcool), distúrbio da alimentação, epilepsia, enxaqueca e dor crônica do sistema musculoesquelético; cardiopatia isquêmica, como infarto miocárdico e infarto cerebral].

Exemplo de teste 2 - Efeito em modelo de doença de Parkinson de marmota comum tratada com [1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP)

Doença de Parkinson é um distúrbio baseado na degeneração e falta de neurônios dopaminérgicos na via nitro-estriatal. Nos primatas, tratamento com uma neurotoxina de dopamina, que é MPTP, causa degeneração seletiva e falta dos neurônios dopaminérgicos na via nigro-estriatal e causa um sintoma, como acinesia e rigidez muscular. O primata tratado com MPTP é conhecido como um modelo de doença de Parkinson (*Proceedings of the National Academy of Science USA*, vol. 80, p. 4546, 1983). Da mesma forma, marmota pertence a *Anthropoidea*, e são conhecidas por apresentarem parkinsonismo causado por MPTP, como outros de *Anthropoidea* (*Neuroscience Letter*, vol. 57, p. 37, 1985).

O experimento foi realizado usando-se quatro marmotas comuns machos e fêmeas com 2 ou 3 anos de idade (peso corporal, de 300 a 375 g, da Nippn Clea) por grupo. MPTP (da RBI) foi dissolvido em uma solução salina fisiológica para injeção (da Otsuka Pharmaceutical), e administrado hipodermicamente às marmotas comuns numa dose de 2,0 mg/kg, uma vez ao dia durante 5 dias. Seis semanas ou mais após a administração usou-se no teste animais apresentando sintomas de parkinsonismo crônico. O composto de teste foi usado como uma suspensão em uma solução aquosa contendo 0,3 % de Tween 80 e 10 % de sacarose. Uma hora antes da administração do composto de teste, os animais a serem testados foram colocados em uma gaiola de observação (equipada com um

aparelho de medição de atividade de locomoção espontânea) para adaptá-los ao ambiente. A incapacidade motora dos animais antes da administração do composto de teste foi classificada, e isto foi comparado com a classificação de incapacidade motora após administração oral do composto de teste (Composto 1) numa dose de 10 mg/kg. A medida em que os sintomas de parkinsonismo foram classificados, o motor desabilita em intervalos de 30 minutos durante 8 horas, por meio de observação através de uma janela de observação de mão única. A atividade locomotora espontânea foi medida em intervalos de 30 minutos durante 12 horas com um aparelho de medição automática controlada por computador. Os sintomas de parkinsonismo foram classificados com base na escala de classificação de cada item de observação como mostrado abaixo, e o total dos pontos foi usado como a classificação de cada indivíduo.

Tabela 10 mostra a relação entre os itens de observação e a classificação.

Tabela 10

Itens de observação	Classificação	0	1	2	3	4
Estado de alerta		Normal	Reduzido	Sonolento		
Restrição de movimento		Presente	Reduzido	Ausente		
Falha de atenção		Normal	Anormal			
Postura		Normal	Anormal; no tronco, cauda ou membros (cada um 1 ponto)			Grosseiramente anormal
Balanço		Normal	Prejudicado1	Instável	Cai	
Reatividade		Normal	Reduzido	Lento	Ausente	
Vocalização		Normal	Reduzido	Ausente		
Total	0-17 pontos					

Os resultados foram avaliados comparando-se as classificações médias dos sintomas de parkinsonismo em 4 animais por grupo entre a administração antes e após o Composto 1 (teste de significância: teste *Wilcoxon Rank Sum test*).

Como um resultado, confirmou-se que Composto 1 é efetivo para remissão dos sintomas de parkinsonismo no teste descrito acima, e indica que Compostos (I) são efetivos para prevenir e/ou tratar doença de Parkinson.

Embora Compostos (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos possam ser administrados como tais, geralmente prefere-se oferecê-los em forma de várias preparações farmacêuticas. Referidas preparações farmacêuticas são projetadas para serem usadas em animais e humanos.

As preparações farmacêuticas da presente invenção podem compreender Compostos (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como o ingrediente ativo sozinho ou em combinação com quaisquer outros ingredientes ativos para a terapia. Estas preparações farmacêuticas podem ser produzidas por meio de quaisquer métodos bem conhecidos no campo técnico da farmacêutica mediante misturação do ingrediente ativo com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

É desejável selecionar uma via de administração que é mais eficaz para a terapia, exemplos dos mesmos são a administração oral ou administração parenteral tal como administração intravenosa.

Exemplos da forma de dosagem incluem tabletes e injeções.

Preparações vantajosas para administração oral, como tabletes podem ser produzidas usando-se, por exemplo, excipientes (p. ex., lactose e manitol), desintegrantes (p. ex., amido), lubrificantes (p. ex., estearato de magnésio), ligantes (p. ex., hidroxipropil celulose), tensoativos (p. ex., ésteres de ácido graxo) e plastificantes (p. ex., glicerina).

Preparações vantajosas para administração parenteral compreendem, de preferência, uma preparação aquosa esterilizada contendo um composto ativo que é isotônico com o sangue do recipiente. No caso de uma injeção, por exemplo, uma solução para injeção é preparada usando-se um veículo compreendendo uma solução salina, uma solução de glucose, ou uma mistura de uma solução salina e uma solução de glucose.

As preparações parenterais também compreendem um ou mais componentes auxiliares selecionados dentre os excipientes, desintegrantes,

lubrificantes, ligantes, tensoativos e plastificantes descritos na descrição acima de preparações orais e de diluentes, antissépticos, aromas, etc.

No caso das aplicações descritas acima, em geral. Compostos (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser administrados sistemicamente ou localmente, e oralmente ou parenteralmente. A dose e a freqüente de administração podem variar, dependendo da forma de administração, da idade e do peso corporal do peciente, e da propriedade e da seriedade do sintoma a ser tratado. No caso da administração oral, em geral, ela pode ser administrada uma vez até poucas vezes por dia, numa dose de 0,01 a 1000 mg/adulto, de preferência, de 0,05 a 500 mg/adulto. No caso de administração parenteral, como administração intravenosa, em geral, ele pode ser administrado uma vez até poucas vezes ao dia ou administrado continuamente em um modo de administração intravenosa durante de 1 a 24 horas por dia, numa dose de 0,001 a 1000 mg/adulto, de preferência, de 0,01 a 300 mg/adulto. No entanto, a dose e a freqüência de administração podem variar, dependendo de várias condições mencionadas acima.

Melhor modo de realizar a invenção

A invenção é descrita detalhadamente com referência aos Exemplos, Exemplos de Referência e Exemplos de Formulação a seguir.

O espectro de ressonância magnética nuclear do próton (RMN ^{1}H) usado nos Exemplos é determinado a 270 MHz ou 300 MHz. Alguns compostos não puderam mostrar um próton substituível em algumas condições. A expressão de multiplicidade de sinal é ordinária, sendo que "br" [*broad*] indica um sinal largo.

[Exemplo 1]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 1)

Composto a (1,70 g, 7,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1 foi dissolvido em DMA (14 ml), e adicionou-se a isto cloridrato

de cloreto de isonicotinoíla (2,49 g, 14,0 mmol) e trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi lavado sucessivamente com água e etanol, e obteve-se o Composto título 1 (2,19 g, 90 %) como cristais castanhos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Exemplo 2]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 2)

Composto a (729 mg, 3,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1 foi dissolvido em DMA (15 ml), e adicionou-se a isto cloreto de acetila (0,43 ml, 6,00 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 3 horas. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 2 (620 mg, 72 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 12,50 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 286.

[Exemplo 3]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]metoxiacetamida (Composto 3)

Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1 foi dissolvido em DMF (17 ml), e adicionou-se a isto ácido metoxiacético (0,19 ml, 2,46 mmol), cloridrato de EDC (472 mg, 2,46 mmol)

e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (377 mg, 2,46 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 3 (142 mg, 36 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,34 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 12,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Exemplo 4]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]cicloexanecarboxamida (Composto 4)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso de cloreto de cicloexanocarbonila (0,22 ml, 0,82 mmol) em lugar de cloridrato de cloreto de isonicotinoíla, obteve-se o Composto título 4 (261 mg, 90 %) do Composto a (200 mg, 0,82 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,24-1,86 (10H, m), 2,50-2,56 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 12,4 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.

[Exemplo 5]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 5)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido nicotínico (303 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 5 (230 mg, 54 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,67-

7,68 (m, 1H), 8,44-8,48 (m, 1H), 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81-8,83 (m, 1H), 9,24-9,25 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Exemplo 6]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-2-carboxamida (Composto 6)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido picolínico (303 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 6 (154 mg, 36 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,09-8,21 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,78-8,80 (m, 1H), 12,4 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Exemplo 7]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]pirazina-2-carboxamida (Composto 7)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido pirazino-2-carboxílico (305 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 7 (182 mg, 42 %) de Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H), 8,94-8,95 (m, 1H), 9,30-9,31 (m, 1H), 12,85 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

[Exemplo 8]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida

(Composto 8)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido furan-2-carboxílico (276 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 8 (126 mg, 30 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,02 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 338.

[Exemplo 9]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Composto 9)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido furano-3-carboxílico (276 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 9 (47,9 mg, 12 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,30-8,62 (m, 3H), 12,84 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 338.

[Exemplo 10]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-1-oxopiridino-3-carboxamida (Composto 10)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de N-óxido de ácido nicotínico (342 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 10 (60,1 mg, 13 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,62 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H),

6,77 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 8,66 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

[Exemplo 11]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-hidroxipiridino-5-carboxamida (Composto 11)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido 6-hidroxinicotínico (342 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 11 (38,2 mg, 8 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,8, 9,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

[Exemplo 12]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 12)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido 2-cloronicotínico (388 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 12 (60,3 mg, 13 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 4,8, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

[Exemplo 13]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-(3-piridil)acetamida (Composto 13)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de cloridrato de ácido 3-piridilacético (427 mg, 2,46 mmol) em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 13 (20,2 mg, 4 %) do Composto a (300 mg, 1,23 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,02 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 12,8 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

[Exemplo 14]

1-(t-butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 14)

Composto a (2,00 g, 8,22 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1, ácido 1-(t-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico (5,94 g, 25,9 mmol) e PyBOP (14,1 g, 27,1 mmol) foram dissolvidos em DMF (32 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (7,56 ml, 54,3 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 4 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O sólido resultante foi novamente tornado em calda com etanol dando o Composto título 14 (1,88 g, 50 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,41-1,57 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 3H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 12,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

[Exemplo 15]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 15)

Composto 14 (1,80 g, 3,96 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml), e adicionou-se ácido trifluoroacético (20 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo resultante, seguido de adição de uma solução aquosa a 10 mol/l de hidróxido de sódio para ajustar o pH em 12. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 15 (1,17 g, 84 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,40-2,55 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 355.

[Exemplo 16]

1-(5-Cianopiridin-2-il)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 16)

Composto 15 (177 mg, 0,50 mmol), 2-cloro-5-cianopiridina (104 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (207 mg, 1,50 mmol) foram dissolvidos em NMP (4 ml), seguido de agitação de um dia para o outro sob aquecimento e refluxo. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, em seguida, despejada em água, e o precipitado depositado foi recolhido por meio de filtração. O precipitado resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3) dando o Composto título 16 (114 mg, 50 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,68 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 2H), 4,42-4,52 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41

(dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 457.

[Exemplo 17]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-1-[5-(metanosulfonil)piridin-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 17)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 16, por meio do uso de 2-cloro-5-(metanosulfonil)piridina (144 mg, 0,75 mmol) obtido de acordo com o método descrito em WO02/51836 em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 17 (94,3 mg, 37 %) do Composto 15 (177 mg, 0,50 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,69 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,03-3,21 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,45-4,55 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 3,0, 9,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 510.

[Exemplo 18]

4-(bromometil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 18)

Ácido 4-(bromometil)benzóico (1,12 g, 5,20 mmol) foi dissolvido em tolueno (80 ml), e adicionou-se a isto cloreto de tionila (7,59 ml, 104 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em THF (50 ml). Composto a (1,00 g, 4,11 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1, trietilamina (0,86 ml, 6,17 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmol) foram adicionados a isto,

seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração, seguido de lavagem com éter dietílico dando o Composto título 18 (2,28 g, 100 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,86 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

[Exemplo 19]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-(imidazol-1-ilmetil)benzamida (Composto 19)

Composto 18 (880 mg, 2,00 mmol) foi suspenso em NMP (10 ml), e adicionou-se a isto imidazol (408 mg, 6,00 mmol), seguido de agitação a 65°C durante 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, depois, despejada em água, e o precipitado depositado foi recolhido por meio de filtração. O precipitado resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3) dando o Composto título 19 (538 mg, 63 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,23 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 10,15 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 428.

[Exemplo 20]

Dicloridrato de N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-[(4-hidroxipiperidino)metil]benzamida (Composto 20)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 19, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina (607 mg, 6,00 mmol) em lugar de imidazol,

obteve-se uma forma livre do Composto título. A forma livre resultante foi tratada com uma solução de acetato de etila de 4 mol/l de cloreto de hidrogênio dando o Composto título 20 (512 mg, 48 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,38-1,42 (m, 2H), 1,69-1,73 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,97 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Exemplo 21]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 21)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 21 (157 mg, 90 %) do Composto b (122 mg, 0,50 mmol) obtido no Exemplo de Referência 2 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 13,2 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Exemplo 22]

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 22)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto c (300 mg, 1,24 mmol) obtido no Exemplo de Referência 3 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 22 (372 mg, 86 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,53-6,55 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 5H), 7,61 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 13,23 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 348.

[Exemplo 23]

N-[5-Benzil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 23)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 23 (99,4 mg, 31 %) FOI do Composto d (300 mg, 0,89 mmol) obtido no Exemplo de Referência 4 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,39 (s, 2H), 6,34 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,71 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 10,90 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H] 360.

[Exemplo 24]

N-(5-(Etoxicarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 24)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 24 (1,15 g, 53 %) do Composto e (2,00 g, 6,27 mmol) obtido no Exemplo de Referência 5 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M-H] 342.

[Exemplo 25]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxopiridin-4-il)tiazol-2-il]acetamida (Composto 25)

Composto 2 (550 mg, 1,92 mmol) foi suspenso em diclorometano (30 ml), e adicionou-se a isto ácido m-cloroperbenzóico (531 mg, 2,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma solução aquosa de tiosulfato de sódio à mistura de reação,

seguido de agitação durante 30 minutos, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato ao resíduo resultante, e os cristais precipitados foram recolhidos por meio de filtração. Os cristais resultantes foram lavados sucessivamente com água e etanol dando o Composto título 25 (517 mg, 89 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,18 (s, 3H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 12,5 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Exemplo 26]

N-[4-(2-Furil)-5-metiltiazol-2-il]acetamida (Composto 26)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 26 (206 mg, 80 %) do Composto f (207 mg, 1,15 mmol) obtido no Exemplo de Referência 6 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,03 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 223.

[Exemplo 27]

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]acetamida (Composto 27)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 27 (277 mg, 78 %) do Composto c (300 mg, 1,24 mmol) obtido no Exemplo de Referência 3 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,17 (s, 3H), 6,47-6,57 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 12,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

[Exemplo 28]

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]cicloexanocarboxamida (Composto 28)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 4, obteve-se o Composto título 28 (332 mg, 76 %) do Composto c (300 mg, 1,24 mmol) obtido no Exemplo de Referência 3 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,24-1,86 (m, 10H), 2,50-2,56 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,42 (br s, 5H), 7,57 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 353.

[Exemplo 29]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 29)

Etapa 1:

Composto g (250 mg, 1,02 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7 foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto morfolina (0,440 ml, 5,10 mmol), seguido de agitação a 100°C durante 6 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar, e adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (135 mg, 52 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,86-2,89 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 4,94 (br s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 29 (175 mg, 60 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (206 mg, 0,82 mmol) obtido na Etapa 1 em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02-3,05 (m, 4H), 3,89-3,92 (m, 4H), 6,43 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J

= 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,76 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 10,56 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H] 355.

[Exemplo 30]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]acetamida (Composto 30)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 30 (136 mg, 92 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (127 mg, 0,51 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29 em lugar de Composto a obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,17 (s, 3H), 2,98-3,01 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,25 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 294

[Exemplo 31]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 31)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso de cloridrato de cloreto de nicotinoíla (356 mg, 2,00 mmol) em lugar de cloridrato de cloreto de isonicotinoíla e usando 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (251 mg, 1,00 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29 em lugar de Composto a obtido no Exemplo de Referência 1, obteve-se o Composto título 31 (216 mg, 61 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,33 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 1,9, 2,2, 7,8 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

[Exemplo 32]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 32)

2-Amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,15 g, 8,57 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29 foi dissolvido em piridina (25 ml), e adicionou-se a isto cloreto de 6-cloronicotinoíla (1,81 g, 10,3 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (105 mg, 0,86 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1 a 1:2) dando o Composto título 32 (1,96 g, 59 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

[Exemplo 33]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]piridino-5-carboxamida (Composto 33)

Composto 32 (391 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (4 ml), e adicionou-se a isto etanolamina (0,300 ml, 5,00 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro sob aquecimento e refluxo. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e clorofórmio ao resíduo resultante, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 33 (244 mg, 59 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,91 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 416.

[Exemplo 34]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-morfolinopiridino-5-carboxamida (Composto 34)

Composto 32 (391 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml), e adicionou-se a isto morfolina (0,44 ml, 5,00 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 10 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1) dando o Composto título 34 (372 mg, 84 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,82 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 442.

[Exemplo 35]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridino-5-carboxamida (Composto 35)

Composto 32 (391 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml), e adicionou-se a isto 1-metilpiperazina (0,56 ml, 5,00 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 10 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio foi adicionada ao resíduo resultante, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução

aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol:28 % amônia aquosa = 10:1:1) dando o Composto título 35 (454 mg, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,36 (s, 3H), 2,52 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

[Exemplo 36]

2-Clorometil-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 36)

Etapa 1:

6-clorometilnicotinato de metila (1,30 g, 7,00 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO02/92455 foi adicionada a 2 mol/l de ácido clorídrico, seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando ácido 6-clorometilnicotínico (539 mg, 45 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,87 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz 1H), 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Etapa 2:

Ácido 6-clorometilnicotínico (172 mg, 1,00 mmol) obtido na Etapa 1, 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (251 mg, 1,00 mmol) obtida na Etapa 1 do Exemplo 29 e PyBOP (572 mg, 1,10 mmol) foram dissolvidos em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (0,307 ml, 2,20 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi

despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1 a 1:3) dando o Composto título 36 (194 mg, 48 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,28 (dd, J = 2,2, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 0,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,26 (br s, 1H).

[Exemplo 37]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(imidazol-1-ilmetil)piridino-5-carboxamida (Composto 37)

Composto 36 (97,1 mg, 0,240 mmol) foi dissolvido em DMF (2,5 ml), adicionou-se a isto imidazol (49,0 mg, 0,721 mmol), seguido de agitação a 95°C durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3) dando o Composto título 37 (58,0 mg, 55 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,31 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96-6,70 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 437.

[Exemplo 38]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidinometil)piridino-5-carboxamida (Composto 38)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 37, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina e 1,4-dioxano em lugar de imidazol e DMF, respectivamente, obteve-se o Composto título 38 (66,2 mg, 59 %) do Composto 36 (96,8 mg, 0,239 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,59-1,72 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,47 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,2, 7,7 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 470.

[Exemplo 39]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 39)

Ácido 2-cloroisonicotínico (5,00 g, 31,7 mmol) foi adicionado a cloreto de tionila (40 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (1 ml). A solução resultante foi adicionada a uma solução de piridina (16 ml) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (880 mg, 5,00 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, e, depois, adicionou-se a isto N,N-dimetilaminopiridina (48,8 mmol, 0,400 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:3 a acetato de etila) dando o Composto título 39 (1,05 g, 66 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,60 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H),

6,95 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

[Exemplo 40]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-morfolinopiridino-4-carboxamida (Composto 40)

Composto 39 (391 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em NMP (10 ml), adicionou-se a isto morfolina (1,05 ml, 12,0 mmol), seguido de agitação a 150°C durante 8 horas. A mistura de reação foi purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1 a 1:3) dando o Composto título 40 (118 mg, 27 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,58 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 442.

[Exemplo 41]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridino-4-carboxamida (Composto 41)

Composto 39 (391 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em NMP (10 ml), e adicionou-se a isto 1-metilpiperazina (1,11 ml, 10,0 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro a 150°C. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1) dando o Composto título 41 (22,2 mg, 5 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 2,55 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H),

6,51 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

[Exemplo 42]

1-(t-Butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 42)

2-Amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (3,58 g, 14,3 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, ácido 1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinocarboxílico (3,27 g, 14,3 mmol) e PyBOP (8,16 g, 15,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (30 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (4,37 ml, 31,4 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1 mol/l de ácido clorídrico, uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 42 (4,52 g, 68 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,45 (s, 9H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 2H), 3,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,95-4,15 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

[Exemplo 43]

1-(Benziloxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 43)

Ácido 1-benziloxicarbonilpiperidino-4-carboxílico (5,00 g,

19,0 mmol) foi dissolvido em diclorometano (80 ml), e adicionou-se a isto cloreto de tionila (6,93 ml, 95,0 mmol) e DMF (0,15 ml, 1,90 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml). A solução resultante foi adicionada a uma solução de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,01 g, 8,00 mmol) em piridina (32 ml) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, e, depois, adicionou-se a isto N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1 a 1:3) dando o Composto título 43 (4,96 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,61-1,78 (m, 4H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,13-4,23 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 497.

[Exemplo 44]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 44)

Composto 43 (4,71 g, 9,50 mmol) foi dissolvido em diclorometano (100 ml), adicionou-se a isto e sulfeto de dimetila (29,4 ml, 400 mmol) e complexo de trifluoreto de boro - éter dietílico (24,6 ml, 200 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em 28 % de amônia aquosa, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando o Composto título 44 (1,36 g, 38 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,43-1,57 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J =0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

[Exemplo 45]

1-(5-Cianopiridin-2-il)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 45)

Composto 44 (181 mg, 0,50 mmol), 2-cloro-5-cianopiridina (104 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (207 mg, 1,50 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (4 ml), seguido de agitação de um dia para o outro sob aquecimento e refluxo. O insolúvel foi removido por meio de filtração, o filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 20:1) dando o Composto título 45 (158 mg, 68 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,35-4,45 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,76 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 465.

[Exemplo 46]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-[5-(metanosulfonil)piridin-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 46)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 2-cloro-5-(metanosulfonil)piridina (144 mg, 0,75 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO02/51836 em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 46 (83,3 mg, 32 %) do Composto 44 (181 mg, 0,50 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,90 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,99 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,41-4,51 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 518.

[Exemplo 47]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(5-nitropiridin-2-il)piperidino-4-carboxamida (Composto 47)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 2-cloro-5-nitropiridina (238 mg, 1,50 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 47 (78,5 mg, 41 %) do Composto 44 (145 mg, 0,400 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-1,95 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8, 4,6 Hz, 1H), 9,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 485.

[Exemplo 48]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(3-nitropiridin-2-il)piperidino-4-carboxamida (Composto 48)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 2-cloro-3-nitropiridina (238 mg, 1,50 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 48 (76,0 mg, 39 %) do Composto 44 (145 mg, 0,400 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,37 (m, 1H), 2,54 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,6,

5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 485.

[Exemplo 49]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(2-pirimidinil)piperidino-4-carboxamida (Composto 49)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 2-cloropirimidina (172 mg, 1,50 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 49 (87,5 mg, 50 %) do Composto 44 (145 mg, 0,40 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,72-1,78 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,72-4,80 (m, 2H), 6,49 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 441.

[Exemplo 50]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(2-pirazinil)piperidino-4-carboxamida (Composto 50)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 2-cloropirazina (0,69 ml, 0,75 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 50 (37,5 mg, 17 %) do Composto 44 (181 mg, 0,5 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,91 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,72-4,76 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,26 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 441.

[Exemplo 51]

1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 51)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 4,6-dicloropirimidina (298 mg, 2,00 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 51 (356 mg, 75 %) do Composto 44 (361 mg, 1,00 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,90 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,28-4,38 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 475, $[^{37}ClM+H]^+$ 477.

[Exemplo 52]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(4-pirimidinil)piperidino-4-carboxamida (Composto 52)

Composto 51 (300 mg, 0,63 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml), e adicionou-se a isto 10 % de paládio-carbono (500 mg), seguido de agitação em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando o Composto título 52 (213 mg, 77 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,90 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,37-4,47 (m, 2H), 6,50-6,54 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 441.

[Exemplo 53]

1-(6-Cloro-3-piridazinil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 53)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 45, por meio do uso de 3,6-dicloropiridazina (298 mg, 2,00 mmol) em lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, obteve-se o Composto título 53 (299 mg, 63 %) do Composto 44 (361 mg, 1,00 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,29-4,39 (m, 2H, 2H), 6,52 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 475, $[^{37}ClM+H]^+$ 477.

[Exemplo 54]

1-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 54)

Composto 44 (145 mg, 0,400 mmol) foi dissolvido em piridina (5 ml), adicionou-se a isto anidrido acético (0,19 ml, 2,00 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:metanol = 9:1) dando o Composto título 54 (40,0 mg, 25 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,60-1,95 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,57 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 9,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

[Exemplo 55]

1-(N',N-Dimetilcarbamoil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 55)

Etapa 1:

Uma mistura de isonipecotinato de etila (1,54 ml, 10,0 mmol), trietilamina (4,18 ml, 30,0 mmol) e Cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla (2,20 ml, 24,0 mmol) foi agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se 28 % de amônia aquosa à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, e, depois, isto foi extraído com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1 mol/l de ácido clorídrico, uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:acetato de etila = 1:1) dando 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidino-4-carboxilate de etila (2,28 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,41-2,85 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H).

Etapa 2:

1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidino-4-carboxilato de etila (2,28 g, 10,0 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em um solvente misto de metanol (30 ml) e adicionou-se a isto água (10 ml), monoidrato de hidróxido de lítio (2,10 g, 50,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 6 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado ao resíduo resultante para ajustar o pH em 1, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando ácido 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidino-4-carboxílico (830 mg, 42 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,68-1,79 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H).

Etapa 3:

Ácido 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidino-4-carboxílico (300 mg, 1,50 mmol) obtido na Etapa 2 foi dissolvido em diclorometano (15 ml), e adicionou-se a isto cloreto de tionila (0,547 ml, 7,50 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em clorofórmio (5 ml). A solução resultante foi adicionada a uma solução em piridina (10 ml) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:metanol = 9:1) dando o Composto título 55 (171 mg, 81 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,60-1,95 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,00 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,68 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 9,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Exemplo 56]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-morfolinocarbonilpiperidino-4-carboxamida (Composto 56)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 55, por meio do uso de cloreto de morfolinocarbonila em lugar de cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla, obteve-se o Composto título 56 (167 mg, 72 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,60-1,90 (m, 4H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,26 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,51 (dd, J =

1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

[Exemplo 57]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-metanosulfonilpiperidino-4-carboxamida (Composto 57)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 55, por meio do uso de cloreto de metanosulfonila em lugar de cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla, obteve-se o Composto título 57 (123 mg, 56 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,00 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,76 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 441.

[Exemplo 58]

1-(N,N-Dimetilsulfamoil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 58)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 55, por meio do uso de Cloreto de N,N-dimetilsulfamoíla em lugar de cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla, obteve-se o Composto título 58 (103 mg, 44 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,78 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 470.

[Exemplo 59]

4-Bromometil-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]benzamida (Composto 59)

Ácido 4-bromometilbenzóico (2,24 g, 10,4 mmol) foi dissolvido em tolueno (80 ml), e adicionou-se a isto cloreto de tionila (7,59 ml, 104 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (50 ml), e adicionou-se a isto 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,00 g, 7,97 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, trietilamina (1,67 ml, 12,0 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e, depois, adicionou-se a isto uma solução aquosa a 10 % de carbonato de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:acetato de etila = 9:1) dando o Composto título 59 (3,29 g, 92 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 10,56 (br s, 1H).

[Exemplo 60]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(imidazol-1-ilmetil)benzamida (Composto 60)

Composto 59 (448 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em DMF (4 ml), adicionou-se a isto imidazol (204 mg, 3,00 mmol), seguido de agitação a 65°C durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de

extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 20:1) dando o Composto título 60 (348 mg, 80 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 436.

[Exemplo 61]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(4-hidroxipiperidinometil)benzamida (Composto 61)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 60, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina e 1,4-dioxano em lugar de imidazol e DMF, respectivamente, obteve-se o Composto título 61 (351 mg, 75 %) do Composto 59 (448 mg, 1,00 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50-1,70 (m, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 6,49 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 469.

[Exemplo 62]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(morfolinometil)benzamida (Composto 62)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 60, por meio do uso de morfolina e 1,4-dioxano em lugar de imidazol e DMF,

respectivamente, obteve-se o Composto título 62 (36,5 mg, 8 %) do Composto 59 (448 mg, 1,00 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

[Exemplo 63]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]benzamida (Composto 63)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 60, por meio do uso de N-(2-metoxietil)-N-metilamina e 1,4-dioxano em lugar de imidazol e DMF, respectivamente, obteve-se o Composto título 63 (173 mg, 38 %) do Composto 59 (448 mg, 1,00 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,74 (s, 3H), 2,94 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 457.

[Exemplo 64]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(2-oxopiperidinometil)benzamida (Composto 64)

Etapa 1:

60 % de hidreto de sódio (600 mg, 15,0 mmol) foram suspensos em DMF (30 ml), adicionou-se a isto 2-piperidona (1,49 g, 15,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de 4-bromometilbenzoato de metila, (2,29 g, 10,0 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionada à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura

ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:metanol = 9:1) dando 4-(2-oxopiperidinometil)benzoato de metila (2,47 g 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,74-1,85 (m, 4H), 2,46-2,51 (m, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 2:

4-(2-Oxopiperidinometil)benzoato de metila (2,47 g, 10,0 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em um solvente misto de metanol (30 ml) e água (10 ml), e adicionou-se a isto monoidrato de hidróxido de lítio (2,10 g, 50,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 6 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado ao resíduo resultante para ajustar o pH em 1, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando ácido 4-(2-oxopiperidinometil)benzóico (629 mg. 27 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,69-1,75 (m, 4H), 2,27-2,34 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa 3:

Ácido 4-(2-oxopiperidinometil)benzóico (233 mg, 1,00 mmol) obtido na Etapa 2 foi dissolvido em diclorometano (10 ml), adicionou-se a isto e cloreto de tionila (5 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o

resíduo resultante foi dissolvido em clorofórmio (5 ml). A solução resultante foi adicionada a uma solução de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) em piridina (10 ml) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 20:1) dando o Composto título 64 (68,3 mg, 29 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,81-1,84 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 9,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

[Exemplo 65]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(2-oxo-1,2-diidropiridin-1-ilmetil)benzamida (Composto 65)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 64, por meio do uso de 2-hidroxipiridina em lugar de 2-piperidona, obteve-se o Composto título 65 (66,2 mg, 29 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 29.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,20 (ddd, J = 1,4, 6,5, 6,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,2, 6,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 2,2, 6,5, 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

[Exemplo 66]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]piridino-4-

carboxamida (Composto 66)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de 1-metilpiperazina (0,51 ml, 4,56 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 66 (108 mg, 32 %) do Composto g (224 mg, 0,91 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 4H), 3,10-3,19 (m, 4H), 6,40 (dd, J =1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 370.

[Exemplo 67]

N-[5-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 67)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de 1-etilpiperazina (1,18 ml, 8,50 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 67 (319 mg, 49 %) do Composto g (417 mg, 1,70 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,52 (dd, J = 7,2, 14,5 Hz, 2H), 2,64-2,68 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 4H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,6, 3,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,76 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

[Exemplo 68]

N-[5-(4-Benzilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 68)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 29, por meio do uso de 1-benzilpiperazina (3,46 ml, 19,9 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se 2-amino-5-(4-benzilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (1,09 g, 78 %) do Composto g (1,00 g, 4,08 mmol) obtido no Exemplo de

Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,60-2,63 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,9, 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 68 (359 mg, 55 %) de 2-amino-5-(4-benzilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (500 mg, 1,46 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,70-2,88 (m, 4H), 3,09-3,23 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 446.

[Exemplo 69]

N-[4-(2-Furil)-5-tiomorfolinotiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 69)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de tiomorfolina (1,03 ml, 10,2 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 69 (593 mg, 78 %) do Composto g (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,84-2,87 (m, 4H), 3,25-3,28 (m, 4H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,78 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,2 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

[Exemplo 70]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 70)

Etapa 1:

2-Amino-4-(2-furil)-5-tiomorfolinotiazol (972 mg, 3,64 mmol) obtido como o intermediário no Exemplo 69 foi dissolvido em diclorometano (18 ml), adicionou-se a isto ácido m-cloroperbenzóico (1,32 g, 7,63 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 50:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol (724 mg, 70 %).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 70 (752 mg, 76 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol (724 mg, 2,55 mmol) obtained in Etapa 1, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,93-3,33 (m, 8H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

[Exemplo 71]

N-[5-(1,1-Dioxotiomorfolino)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 71)

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 70, obteve-se o Composto título 71 (365 mg, 48 %) do Composto 69 em lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-tiomorfolinotiazol.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,21-3,24 (m, 4H), 3,52-3,56 (m, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

[Exemplo 72]

N-[4-(2-Furil)-5-piperidinotiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 72)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de piperidina (0,740 ml, 7,44 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 72 (354 mg, 67 %) do Composto g (365 mg, 1,49 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,59-1,62 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 4H), 2,92-2,96 (m, 4H), 6,34 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H] 353.

[Exemplo 73]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiperidino)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 73)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de 2-metilpiperidina (0,750 ml, 6,35 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 73 (155 mg, 33 %) do Composto g (312 mg, 1,27 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,00-1,02 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H] 367.

[Exemplo 74]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxopiperidino)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 74)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 29, por

meio do uso de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (3,82 ml, 29,8 mmol) em lugar de morfolina, 2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (1,54 g, 84 %) do Composto g (1,46 g, 5,96 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

Etapa 2:

2-Amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (1,00 g, 3,25 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em THF (10 ml), adicionou-se a isto 2 mol/l de ácido clorídrico (5 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-(4-oxopiperidino)tiazol (151 mg, 18 %).

Etapa 3:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 74 (151 mg, 72 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-(4-oxopiperidino)tiazol (151 mg, 0,54 mmol) obtido na Etapa 2, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,62-2,71 (m, 4H), 3,36-3,40 (m, 4H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 10,81 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H] 367.

[Exemplo 75]

N-[4-(2-Furil)-5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 75)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 29, por

meio do uso de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (1,28 ml, 10,2 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se 2-amino-4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)tiazol (524 mg, 86 %) do Composto g (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04-3,08 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,86 (br s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,40 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 75 (133 mg, 39 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)tiazol (250 mg, 0,84 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,09-3,03 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,09-7,26 (m, 4H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M-H] 401.

[Exemplo 76]

N-[5-Dimetilamino-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 76)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, por meio do uso de uma solução de metanol (1,53 ml, 3,06 mmol) de 2 mol/l de dimetilamina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 76 (79,2 mg, 41 %) do Composto g (150 mg, 0,61 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,80 (s, 6H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Exemplo 77]

N-{4-(2-Furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida

(Composto 77)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 of Exemplo 29, por meio do uso de N-(2-metoxietil)-N-metilamina (909 mg, 10,2 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (363 mg, 70 %) do Composto g (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,90 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,51-3,54 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (br s, 2H), 7,40 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 77 (195 mg, 88 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (150 mg, 0,62 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,90 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,51-3,54 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 359.

[Exemplo 78]

N-{4-(2-Furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 78)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 of Exemplo 29, por meio do uso de N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amina (1,41 ml, 10,2 mmol) em

lugar de morfolina, obteve-se 2-amino-4-(2-furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol (349 mg, 57 %) do Composto g (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,70 (s, 3H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 5,03 (br s, 2H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, obteve-se o Composto título 78 (143 mg, 53 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol (200 mg, 0,67 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,83 (s, 3H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 6,38 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,82 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Exemplo 79]

N-[5-(4-Benzilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 79)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 79 (550 mg, 77 %) de 2-amino-5-(4-benzilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (458 mg, 1,87 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 68, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,99 (s, 3H), 2,63-2,66 (m, 4H), 3,01-3,04 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 6H), 10,9 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

[Exemplo 80]

Fumarato de N-[4-(2-Furil)-5-(piperazin-1-il)tiazol-2-il]acetamida (Composto 80)

Composto 79 (274 mg, 0,72 mmol) foi dissolvido em metanol (7 ml), e adicionou-se a isto 10 % de paládio-carbono (274 mg), seguido de agitação em uma atmosfera de hidrogênio a 50°C durante 24 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado resultante foi concentrado dando uma forma livre do Composto título. A forma livre resultante foi dissolvida em etanol (5 ml), adicionou-se a isto ácido fumárico (83,0 mg, 0,51 mmol), e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 80 (40,1 mg, 14 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,10 (s, 3H), 2,97-3,06 (m, 4H), 3,14-3,21 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 293.

[Exemplo 81]

N-[4-(2-Furil)-5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)tiazol-2-il]acetamida (Composto 81)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 81 (225 mg, 74 %) de 2-amino-4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)tiazol (267 mg, 0,89 mmol) obtained na Etapa 1 do Exemplo 75, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,11 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

[Exemplo 82]

N-[5-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5] decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 82)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se o Composto título 82 (488 mg, 84 %) de 2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5] decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (510 mg, 1,66 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 74, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,87-1,91 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 10,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

[Exemplo 83]

0,5 Fumarato de N-{4-(2-Furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol-2-il}acetamida (Composto 83)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se uma forma livre do Composto título de 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (160 mg, 0,63 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo 77, em lugar de Composto a. A forma livre resultante foi dissolvida em etanol (5 ml), e adicionou-se a isto ácido fumárico (146 mg, 1,26 mmol), e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 83 (39,8 mg, 18 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,09 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[Exemplo 84]

Fumarato de N-{4-(2-Furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol-2-il}acetamida (Composto 84)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, obteve-se uma forma livre do Composto título de 2-amino-4-(2-furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol (108 mg, 0,36 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo

78, em lugar de Composto a. De uma maneira similar àquela no Exemplo 83, obteve-se o Composto título 84 (20,2 mg, 12 %) a partir da forma livre do mesmo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,11 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,28-6,29 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,43-8,56 (m, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 343.

[Exemplo 85]

N-[5-Formil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 85)

Composto i (684 mg, 3,52 mmol) obtido no Exemplo de Referência 9 foi dissolvido em DMF (17 ml), e adicionou-se ácido isonicotínico (867 mg, 7,04 mmol), cloridrato de EDC (1,35 g, 7,04 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,08 g, 7,04 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, e os cristais precipitados foram recolhidos por meio de filtração dando o Composto título 85 (546 mg, 52 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 3H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,46 (s, 1H), 13,60 (br s, 1H).

[Exemplo 86]

N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinomethil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 86)

Composto 85 (250 mg, 0,836 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (4 ml), e adicionou-se a isto morfolina (0,15 ml, 1,67 mmol) e triacetoxiboroidreto (531 mg, 2,51 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 30:1) dando o Composto título 86 (302 mg, 98 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,31-3,34 (m, 4H), 3,59-3,62 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,9, 3,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 13,02 (br s, 1H)

ESIMS m/z: $[M-H]^+$ 371.

[Exemplo 87]

N-[4-(2-Furil)-5-(tiomorfolinomethil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 87)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de tiomorfolina (0,170 ml, 1,67 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 87 (272 mg, 84 %) do Composto 85 (250 mg, 0,836 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,71-2,74 (m, 4H), 2,86-2,89 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 8,77 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 10,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

[Exemplo 88]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirrolidin-1-ilmethil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 88)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de pirrolidina (0,141 ml, 1,67 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 88 (249 mg, 84 %) do Composto 85 (250 mg, 0,836 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-1,84 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 355.

[Exemplo 89]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmethil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 89)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de 1-metilpiperazina (0,152 ml, 1,34 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 89 (142 mg, 55 %) do Composto 85 (200 mg, 0,669 mmol).

RMN ^1H (CD_3OD, δ ppm): 2,98 (s, 3H), 3,37-3,72 (m, 8H), 4,77 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d. J = 3,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

[Exemplo 90]

N-[4-(2-Furil)-5-(octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-ilmethil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 90)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (300 mg, 2,11 mmol) obtido de acordo com o método described in EP 472826, em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 90 (212 mg, 47 %) do Composto 85 (316 mg, 1,05 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,91-1,98 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 4H), 2,64-2,78 (m, 3H), 2,96-2,99 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

[Exemplo 91]

Dicloridrato de N-{4-(2-Furil)-5-[(2-morfolinoetilamino)metil]tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 91)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de N-(2-aminoetil)morfolina (0,180 ml, 1,34 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título do Composto 85 (200 mg, 0,669 mmol). A forma livre resultante foi dissolvida em etanol (4 ml), adicionou-se a isto uma solução de acetato de etila (0,30 ml) de 4 mol/l de cloreto de hidrogênio, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 91 (40,3 mg, 12 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 3,10-3,39 (m, 6H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 6,63(dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 414.

[Exemplo 92]

2-(t-Butoxicarbonilamino)-5-formil-4-(2-furil)tiazol (Composto 92)

Composto h (3,10 g, 8,98 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (45 ml), e adicionou-se a isto uma solução a 1,58 mol/l n-butil lítio em n-hexano (14,2 ml, 22,5 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, e, depois, adicionou-se DMF (14,2 ml, 183 mmol) por gotejamento a isto, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 4:1) dando o Composto título 92 (1,50 g, 57 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,4

Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,95 (br s, 1H), 10,52 (s, 1H).

[Exemplo 93]

2-(t-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)-5-morfolinometiltiazol (Composto 93)

Composto 92 (1,58 g, 5,37 mmol) e morfolina (0,64 ml, 10,7 mmol) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (26 ml), e adicionou-se a isto triacetoxiboroidreto (3,41 g, 16,1 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 30:1) dando o Composto título 93 (1,15 g, 57 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 2,56-2,60 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 94]

N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinomethil)tiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida (Composto 94)

Etapa 1:

Composto 93 (1,15 g, 0,32 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (12 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 mol/l e um solvente misto (4:1) de clorofórmio e 2-propanol ao resíduo resultante, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob

pressão reduzida dando 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinometiltiazol (835 mg, 100 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 2,50-2,53 (m, 4H), 3,65-3,68 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

2-Amino-4-(2-furil)-5-morfolinometiltiazol (225 mg, 0,85 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto cloridrato de cloreto de nicotinoíla (302 mg, 1,70 mmol) e trietilamina (0,24 ml, 1,70 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 94 (73,0 mg, 23 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,60-2,63 (m, 4H), 3,74-3,77 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H), 9,18-9,19 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M-H] 369.

[Exemplo 95]

N-[5-Carbóxi-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 95)

Composto 24 (840 mg, 2,45 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml) e metanol (5 ml), e adicionou-se a isto uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4 mol/l (3 ml), seguido de agitação a 60°C durante 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar, e neutralizada com 2 mol/l de ácido clorídrico. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o

Composto título 95 (411 mg, 53 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,68 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,0, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,7, 4,8 Hz, 2H), 8,94 (dd, J = 1,7, 4,8 Hz, 2H).

[Exemplo 96]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinocarboniltiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 96)

Composto 95 (410 mg, 1,30 mmol), morfolina (0,141 ml, 1,60 mmol), cloridrato de EDC (500 mg, 2,60 mmol), monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (400 mg, 2,60 mmol) e trietilamina (0,36 ml, 2,60 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 96 (159 mg, 34 %) como cristais incolores.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,59-3,68 (m, 8H), 6,39 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 10,82 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H] 383.

[Exemplo 97]

N-[5-(N,N-Dimetilcarbamoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 97)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 96, por meio do uso de uma solução de dimetilamina (0,420 ml, 0,850 mmol) em metanol a 2 mol/l, em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 97 (85,1 mg, 31 %) do Composto 95 (250 mg, 0,794 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 6,62

(dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M-H]^+$ 343.

[Exemplo 98]

N-[4-(2-Furil)-5-(N-metóxi-N-metilcarbamoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 98)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 96, por meio do uso de cloridrato de N,O-dimetilidroxxiamina (810 mg, 8,30 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 98 (1,20 g, 81 %) do Composto 95 (1,31 g, 4,15 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,38 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H).

[Exemplo 99]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 99)

Composto 98 (354 mg, 0,989 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de éter dietílico de brometo de fenilmagnésio a 3 mol/l (1,32 ml, 3,96 mmol) sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com etanol dando o Composto título 99 (220 mg, 59 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,84 (dd,

J = 1,7, 4,4 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 376.

[Exemplo 100]

N-[4-(5-Bromofurano-2-il)-5-morfolinotiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 100)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 29, obteve-se o Composto título 100 (156 mg, 31 %) do Composto j (379 mg, 1,17 mmol) obtido no Exemplo de Referência 10, em lugar de Composto g obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,01-3,05 (m, 4H), 3,88-3,91 (m, 4H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 8,80 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 10,31 (br s, 1H)

APCIMS m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ 435, $[^{81}BrM+H]^+$ 437.

[Exemplo 101]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 101)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, por meio do uso de cloreto de benzoíla (0,160 ml, 1,39 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 101 (183 mg, 64 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto a (200 mg, 0,820 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 8,09-8,18 (m, 2H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 13,01 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 248.

p.f.: 270-300°C (decomposição).

[Exemplo 102]

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 102)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, por meio do uso de cloreto de 4-fluorobenzoíla (0,170 ml, 1,39 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 102 (94,1 mg, 31 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto a (200 mg, 0,820 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 5,4, 8,9 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 270-300°C (decomposição).

[Exemplo 103]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Composto 103)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, por meio do uso de cloreto de 4-metoxibenzoíla (0,150 ml, 1,39 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 103 (133 mg, 43 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto a (200 mg, 0,820 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,86 (s, 3H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J= 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 12,86 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: 235-245°C.

[Exemplo 104]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanamida (Composto 104)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 2, por meio do

uso de cloreto de pivaloíla (0,170 ml, 1,39 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 104 (107 mg, 40 %) como um sólido branco a partir do Composto a (200 mg, 0,820 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,27 (s, 9H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 12,19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 328.

p.f.: 240-241°C.

[Exemplo 105]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-metoxipiridino-4-carboxamida (Composto 105)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 42, por meio do uso do Composto k obtido no Exemplo de Referência 11 em lugar de ácido 1-(t-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico, obteve-se o Composto título 105 (1,93 g, 85 %) do Composto a (1,46 g, 6,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1, em lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,94 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 0,5, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 0,5, 5,4 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,96 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

p.f.: 285-288°C.

[Exemplo 106]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxibenziloxi)piridino-4-carboxamida (Composto 106)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 42, por meio do uso do Composto l obtido no Exemplo de Referência 12 em lugar de ácido 1-(t-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico, obteve-se o Composto título 106

(2,41 g, 83 %) do Composto a (1,46 g, 6,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1, em lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,76 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,29 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 485.

[Exemplo 107]

2-(Clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 107)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido 2-(clorometil)isonicotínico (2,12 g, 12,3 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO03/043636 em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 107 (1,75 g, 71 %) do Composto a (1,50 g, 6,17 mmol) obtido no Exemplo de Referência 1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,90 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Exemplo 108]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(imidazol-1-ilmetil)piridino-4-carboxamida (Composto 108)

Composto 107 (150 mg, 0,387 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml), e adicionou-se a isto imidazol (129 mg, 1,89 mmol), seguido de agitação a 90°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob

pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 30:1) dando o Composto título 108 (120 mg, 74 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,43 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 429.

p.f.: 239-250°C.

[Exemplo 109]

2-{N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metilaminometil}-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 109)

Composto 107 (150 mg, 0,387 mmol) foi dissolvido em N,N,N'-trimetiletilenodiamina (1 ml), seguido de agitação a 60°C durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 20:1) e, depois, cristalizado de éter diisopropílico dando o Composto título 109 (70 mg, 40 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,30 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,54 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 6,46 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 203-205°C.

[Exemplo 110]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]piridino-4-carboxamida (Composto 110)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 109, por meio do uso de N-(2-metoxietil)-N-metilamina (1 ml) em lugar de N,N,N'-

trimetiletilenodiamina, obteve-se o Composto título 110 (137 mg, 81 %) do Composto 107 (150 mg, 0,387 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,42 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,43 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 450.

p.f.: 195-197°C.

[Exemplo 111]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidinometil)piridino-4-carboxamida (Composto 111)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 108, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina em lugar de imidazol, obteve-se o Composto título 111 (92,0 mg, 53 %) do Composto 107.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,84-0,89 (m, 4H), 1,24-1,37 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, J = 6,1 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 203-208°C.

[Exemplo 112]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxamida (Composto 112)

Composto 106 (2,10 g, 4,33 mmol) e anisol (4,72 ml, 43,4 mmol) foram suspensos em ácido trifluoroacético (7 ml), seguido de agitação a 65°C durante 30 minutos. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação para ajustar o pH em 8, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi

purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 4:1) dando o Composto título 112 (1,07 g, 68 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,66 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 2H), 11,98 (br s, 1H), 13,17 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

p.f.: 277-281°C.

[Exemplo 113]

1-Benzil-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxamida (Composto 113)

Composto 112 (146 mg, 0,400 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml), adicionou-se a isto 60 % de hidreto de sódio (35,2 mg, 0,880 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se por gotejamento brometo de benzila (0,0523 ml, 0,440 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, e a isto, 1 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado para ajustar o pH em 7, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1) dando o Composto título 113 (25,0 mg, 14 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,15 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,17-7,39 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,22 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 244-248°C.

[Exemplo 114]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilpiridin-4-il)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 114)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 114 (502 mg, 73 %) do Composto m (514 mg, 2,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 13, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,08 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

[Exemplo 115]

N-[4,5-Di(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 115)

Composto n (300 mg, 0,760 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14, tributil(2-furil)estanano (0,720 ml, 2,28 mmol), óxido de prata (0,180 g, 0,760 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,130 g, 0,114 mmol) foram suspensos em DMF (7,6 ml), seguido de agitação a 60°C durante 2 horas e a 100°C durante 15 minutos. A mistura de reação foi resfriada com gelo, adicionou-se a isto acetato de etila, e o óxido de prata precipitado foi recolhido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se solução aquosa 10 % (35 ml) de fluoreto de potássio ao resíduo resultante, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, e, depois, isto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por

meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = de 10:1 a 5:1) dando o Composto título 114 (20,6 mg, 8 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,47-7,66 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 9,59 (br s, 1H).

p.f.: 156-157°C.

[Exemplo 116]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-tienil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 116)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do uso de tributil(2-tienil)estanano (0,240 ml, 0,750 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 115 (98,9 mg, 100 %) do Composto n (100 mg, 0,250 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,33 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,7, 5,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 9,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 353.

[Exemplo 117]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metilindol-2-il)tiazol-2-il]benzamida (Composto 117)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do uso de tributil(1-metilindol-2-il)estanano (1,37 ml, 3,78 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 117 (395 mg, 78 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto n (500 mg, 1,26 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,55 (s, 3H), 6,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,24-7,41

(m, 2H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,71 (m, 4H), 7,91-7,97 (m, 2H), 9,76 (br s, 1H).

p.f.: 195-196°C.

[Exemplo 118]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilfenil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 118)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 118 (482 mg, 67 %) do Composto o (512 mg, 2,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 15, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,09 (s, 3H), 6,18 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 4H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 5,9 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,4, 5,9 Hz, 2H), 12,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 362.

[Exemplo 119]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 119)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do uso de tributil(4-metoxifenil)estanano (1,15 ml, 3,78 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 119 (137 mg, 29 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto n (500 mg, 1,26 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,32 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 9,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 90-98°C.

[Exemplo 120]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 120)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do uso de tributil(3-metoxifenil)estanano (1,40 ml, 3,78 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 120 (245 mg, 52 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto n (500 mg, 1,26 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,82 (s, 3H), 6,31 (dd, J = 1,6, 3,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,5, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,5, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,5, 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Exemplo 121]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 121)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do uso de tributil(2-metoxifenil)estanano (1,49 ml, 4,53 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 121 (181 mg, 33 %) do Composto n (600 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 6,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,55 (m, 5H), 7,86-7,92 (m, 2H), 10,91 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Exemplo 122]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-trifluorometilfenil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 122)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 115, por meio do

uso de tributil(2-trifluorometilfenil)estanano (1,41 ml, 3,78 mmol) em lugar de tributil(2-furil)estanano, obteve-se o Composto título 122 (313 mg, 60 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto n (500 mg, 1,26 mmol) obtido no Exemplo de Referência 14.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,88 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,67 (m, 6H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 9,72 (br s, 1H).

p.f.: 205-206°C.

[Exemplo 123]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-il)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 123)

Etapa 1:

Composto p (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 16 foi suspenso em metanol (4 ml), adicionou-se a isto uma solução de metóxido de sódio a 28 % (385 mg, 2,00 mmol) em metanol, seguido de agitação durante 30 minutos. Além disso, adicionou-se iodeto de metila (0,185 ml, 3,00 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)tiazol (222 mg, 81 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,39 (s, 3H), 6,02 (dd, J = 2,1, 7,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz), 6,63 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 2:

2-Amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)tiazol (222 mg, 0,812 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (4

ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (199 mg, 1,62 mmol), PyBOP (926 mg, 1,78 mmol) e trietilamina (0,497 ml, 3,56 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3), seguido de ressuspensão com metanol dando o Composto título 123 (158 mg, 52 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,46 (s, 3H), 6,21 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

p.f.: 280-282°C.

[Exemplo 124]

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 124)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 123, por meio do uso de iodeto de etila em lugar de iodeto de metila, 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (0,185 mg, 3,00 mmol) do Composto p (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,04 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,9, 3,4 Hz, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

Etapa 2:

2-Amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (167 mg, 0,582 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF

(8 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (143 mg, 1,16 mmol), PyBOP (664 mg, 1,28 mmol) e trietilamina (0,356 ml, 2,55 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de metanol e éter dietílico, dando o Composto título 124 (83,5 mg, 37 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,93 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,23 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: 245-248°C.

[Exemplo 125]

N-[5-(1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 125)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 of Exemplo 123, por meio do uso de brometo de benzila em lugar de iodeto de metila, obteve-se 2-amino-5-(1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (289 mg, 83 %) do Composto p (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,02 (s, 2H), 6,07 (dd, J = 2,1, 7,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,46 (br s, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H),

7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela na Etapa 2 do Exemplo 124, obteve-se o Composto título 125 (42,6 mg, 11 %) como um sólido castanho claro a partir de 2-amino-5-(1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (289 mg, 0,827 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,13 (s, 2H), 6,26 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,74 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 5,9 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,6, 5,9 Hz, 2H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 137-140°C.

[Exemplo 126]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 126)

Etapa 1:

Composto q (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 17 e metóxido de sódio (119 mg, 2,20 mmol) foram suspensos em metanol (6 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 40 minutos. Além disso, adicionou-se iodeto de metila (0,218 ml, 3,50 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 4:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)tiazol (203 mg, 74 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,44 (s, 3H), 6,38 (d, J = 9,2 Hz,

1H), 6,48 (m, 2H), 7,15 (br s, 2H), 7,34 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 2:

2-Amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)tiazol (200 mg, 0,732 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (180 mg, 1,46 mmol), PyBOP (838 mg, 1,61 mmol) e trietilamina (0,449 ml, 3,21 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:1), seguido de ressuspensão com metanol dando o Composto título 111 (155 mg, 56 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,49 (s, 3H), 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,7, 9,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,20 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,22 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

p.f.: 294-295°C.

[Exemplo 127]

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 127)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 126, por meio do uso de iodeto de etila em lugar de iodeto de metila, obteve-se 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (287 mg, 100 %) do Composto q (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 17.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,92 (q,

J = 7,1 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,45-6,50 (m, 2H), 7,16 (br s, 2H), 7,34 (dd, J = 2,6, 9,4 Hz, 1H) 7,53-7,57 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

Etapa 2:

2-Amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (287 mg, 1,00 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (246 mg, 2,00 mmol), PyBOP (1,14 g, 2,20 mmol) e trietilamina (0,613 ml, 4,40 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de metanol e éter dietílico, dando o Composto título 127 (99,0 mg, 25 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,7, 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: 285-289°C.

[Exemplo 128]

N-[5-(1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 128)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 126, por meio do uso de brometo de benzila em lugar de iodeto de metila, obteve-

se 2-amino-5-(1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (349 mg, 100 %) do Composto q (259 mg, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 17.

Etapa 2:

2-Amino-5-(1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (349 mg, 1,00 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (246 mg, 2,00 mmol), PyBOP (1,14 g, 2,20 mmol) e trietilamina (0,613 ml, 4,40 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de metanol e éter dietílico dando o Composto título 128 (128 mg, 28 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,16 (s, 2H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,25 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 215-218°C.

[Exemplo 129]

N-[5-(1-Etil-6-oxo-1,6-diidropiridin-2-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 129)

Composto r (660 mg, 2,30 mmol) obtido no Exemplo de Referência 18 foi dissolvido em DMF (8 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (1,70 g, 13,8 mmol), cloridrato de EDC (2,64 g, 13,8 mmol) e

monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,11 g, 6,66 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de metanol e éter dietílico dando o Composto título 129 (442 mg, 49 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 6,32 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,38-6,42 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 1,4, 9,2 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,88 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: >300°C.

[Exemplo 130]

N-[5-(1-Etil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 130)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 130 (200 mg, 87 %) do Composto s (186 mg, 0,588 mmol) obtido no Exemplo de Referência 19, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

p.f.: 235-239°C.

[Exemplo 131]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 131)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, obteve-se o Composto título 131 (157 mg, 72 %) do Composto t (162 mg, 0,539 mmol) obtido no Exemplo de Referência 20, em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,32-1,34 (m, 6H), 5,17-5,22 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,3 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

p.f.: 190-194°C.

[Exemplo 132]

2-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxilato de etila (Composto 132)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 8, obteve-se o Composto título 132 (5,12 g, 74 %) do Composto e (4,89 g, 20,5 mmol) obtido no Exemplo de Referência 5, em lugar de Composto g obtido no Exemplo de Referência 7.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J= 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,3, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,3, 3,5 Hz, 1H), 9,43 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 339.

[Exemplo 133]

Ácido 2-(t-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxílico (Composto 133)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 95, obteve-se o Composto título 133 (4,65 g, 99 %) do Composto 132 (5,12 g, 15,1 mmol), em lugar de Composto 24.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H),

12,00 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 311.

[Exemplo 134]

2-(t-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)-N-metóxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (Composto 134)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 96, por meio do uso de cloridrato de N,O-dimetilidroxxiamina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 134 (2,59 g, 49 %) do Composto 133 (4,65 g, 15,0 mmol), em lugar de Composto 95.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,34 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 9,23 (br s, 1H).

[Exemplo 135]

N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 135)

Composto 134 (10,7 g, 30,3 mmol) foi dissolvido em THF (240 ml), e uma solução em THF de 2,0 mol/l fenilcloreto de magnésio (60,6 ml, 121 mmol) a 0°C em uma atmosfera de argônio, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando o Composto título 135 (6,18 g, 55 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,38 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H).

[Exemplo 136]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il fenil cetona (Composto 136)

Composto 135 (6,18 g, 16,7 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (17 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila e uma solução aquosa saturada de sódio hidrogeniocarbonato ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando o Composto título 136 (4,39 g, 97 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,40 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 8,00 (s, 2H).

[Exemplo 137]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida (Composto 137)

Composto 136 (150 mg, 0,555 mmol) foi dissolvido em DMF (2,5 ml), e adicionou-se a isto ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico (116 mg, 1,11 mmol), cloridrato de EDC (313 mg, 1,11 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (170 mg, 1,11 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 137 (158 mg, 80 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,63 (s, 6H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 10,6 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

p.f.: 153-154°C.

[Exemplo 138]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-hidroxiciclopropanocarboxamida (Composto 138)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 138 (151 mg, 77 %) do Composto 136 (150 mg, 0,555 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,26-1,32 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 10,31 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 355.

p.f.: 202-205°C.

[Exemplo 139]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzamida (Composto 139)

Etapa 1:

Isoftalato de metila (2,00 g, 11,1 mmol) foi dissolvido em THF (60 ml), e adicionou-se a isto uma solução a 2,0 mol/l de dimetilamina (11,1 ml, 22,2 mmol) em metanol, cloridrato de EDC (4,27 g, 22,2 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,40 g, 22,2 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre

sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:3) dando 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoato de metila (2,30 g, 100 %).

Etapa 2:

3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoato de metila (2,30 g, 11,1 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em um solvente misto (1:1) (50 ml) de metanol e água, e monoidrato de hidróxido de lítio (932 mg, 22,2 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. 3 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado à mistura de reação para ajustar o pH em 3, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzóico (2,12 g, 99 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,89 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 2H).

Etapa 3:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzóico obtido na Etapa 2 em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 139 (138 mg, 46 %) do Composto 136 (184 mg, 0,680 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,56-7,73 (m, 5H), 8,16-8,20 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 386.

p.f.: 222-224°C.

[Exemplo 140]

2-Clorometil-N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 140)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 2-clorometilisonicotínico obtido de acordo com o método

descrito no WO03/043636 em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 140 (712 mg, 91 %) do Composto 136 (500 mg, 1,85 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,69 (s, 2H), 6,22 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,64 (m, 4H), 7,81-7,85 (m, 3H), 8,66-8,68 (m, 1H).

[Exemplo 141]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(dimetilaminometil)piridino-4-carboxamida (Composto 141)

Composto 140 (100 mg, 0,236 mmol) foi dissolvido em uma solução de metanol (2 ml) de 2,0 mol/l dimetilamina, seguido de agitação de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 141 (42,0 mg, 41 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,30 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 6,30 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

p.f.: 205-209°C.

[Exemplo 142]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilaminometil]piridino-4-carboxamida (Composto 142)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 141, por meio do uso de N,N,N'-trimetiletilenodiamina em lugar da solução de dimetilamina a 2,0 mol/l em metanol, obteve-se o Composto título 142 (90,7 mg, 46 %) do

223

Composto 140 (170 mg, 0,401 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 490.

[Exemplo 143]

Dicloridrato de N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]piridino-4-carboxamida (Composto 143)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 141, por meio do uso de N-(2-metoxietil)-N-metiletilenodiamina em lugar da solução de dimetilamina em 2,0 mol/l em metanol, obteve-se uma forma livre do Composto título do Composto 140 (170 mg, 0,401 mmol). A forma livre resultante foi tratada com 4 mol/l de cloreto de hidrogênio em acetato de etila dando o Composto título 143 (182 mg, 83 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

[Exemplo 144]

N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(morfolinometil)piridino-4-carboxamida (Composto 144)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 141, por meio do uso de morfolina em lugar da solução de dimetilamina a 2,0 mol/l em metanol, obteve-se o Composto título 144 (52,0 mg, 49 %) do Composto 140 (100 mg, 0,236 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,52-2,53 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 6,29 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f.: 212-213°C.

[Exemplo 145]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridino-4-carboxamida (Composto 145)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridino-4-carboxílico em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 145 (40,0 mg, 23 %) do Composto 136 (100 mg, 0,370 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 10,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 145-147°C.

[Exemplo 146]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-piperidinopiridino-4-carboxamida (Composto 146)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 2-piperidinoisonicotínico em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 146 (89,0 mg, 52 %) do Composto 136 (100 mg, 0,370 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,64 (m, 6H), 3,61-3,65 (m,

4H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 13,38 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 459.

p.f.: 195-198°C.

[Exemplo 147]

2-Cloro-N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 147)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 6-cloronitocínico em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 147 (583 mg, 77 %) do Composto 136 (500 mg, 1,85 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,31 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

[Exemplo 148]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolino-5-piridinocarboxamida (Composto 148)

Composto 147 (100 mg, 0,244 mmol) foi dissolvido em morfolina (1 ml), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. Adicionou-se água ao sistema de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 148 (81,0 mg, 72 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,67-3,70 (m, 4H), 3,80-3,83 (m, 4H), 6,37 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,7

Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,02 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Exemplo 149]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxamida (Composto 147)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido 6-hidroxinicotínico em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 149 (180 mg, 25 %) do Composto 136 (500 mg, 1,85 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,41 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 2,8, 9,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 392.

p.f.: >300°C.

[Exemplo 150]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxamida (Composto 150)

Composto 149 (100 mg, 0,255 mmol) foi dissolvido em DMF (1,2 ml), e adicionou-se a isto hidreto de sódio a 55 % (22,0 mg, 0,511 mmol) e iodeto de metila (0,0159 ml, 0,255 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com éter diisopropílico dando o Composto título 150 (71,0 mg, 68 %).

227

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,99 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 220-225°C.

[Exemplo 151]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxamida (Composto 151)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso do Composto u obtido no Exemplo de Referência 21 em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 151 (70,0 mg, 45 %) do Composto 136 (100 mg, 0,370 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,27 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 109-114°C.

[Exemplo 152]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-diidropiridino-5-carboxamida (Composto 152)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso do Composto v obtido no Exemplo de Referência 22 em lugar de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanóico, obteve-se o Composto título 152 (75,0 mg, 42 %) do Composto 136 (100 mg, 0,370 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,22 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,9

Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 2,5, 9,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 13,01 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: 270-275°C.

[Exemplo 153]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridazina-4-carboxamida (Composto 153)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 137, por meio do uso de ácido piridazina-4-carboxílico em lugar de 2-hidróxi-2-propanóico, obteve-se o Composto título 153 (154 mg, 74 %) do Composto 136 (150 mg, 0,555 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H), 9,51-9,53 (m, 1H), 9,71-9,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 225-248°C.

[Exemplo 154]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de t-butila (Composto 154)

Etapa 1:

Fenol (2,00 g, 12,3 mmol) foi dissolvido em THF (40 ml), adicionou-se a isto 55 % de hidreto de sódio (1,02 g, 23,4 mmol) a 0°C, seguido de agitação a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução (10 ml) de cloreto de 2-metilbenzoíla (4,16 ml) em THF por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e,

depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 9:1) dando fenila 2-metilbenzoato (2,88 g, 64 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,68 (s, 3H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,37-7,51 (m, 3H), 8,16 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 213.

Etapa 2:

Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (4 ml), e adicionou-se a isto uma solução a 1,58 mol/l de n-butil lítio em n-hexano (2,10 ml, 3,32 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 10 minutos. Adicionou-se uma solução (4 ml) de 2-metilbenzoato de fenila (960 mg, 4,52 mmol) em THF, obtido na Etapa 1, por gotejamento, à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:2) dando o Composto título 154 (250 mg, 43 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,13-7,40 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,86 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

[Exemplo 155]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilfenil cetona (Composto 155)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o

Composto título 155 (132 mg, 30 %) do Composto 154 (250 mg, 0,650 mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

[Exemplo 156]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 156)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 156 (120 mg, 55 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 155 (160 mg, 0,561 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,31 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

[Exemplo 157]

N-[4-(2-furil)-5-(3-metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 157)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 154, por meio do uso de cloreto de 3-metilbenzoíla em lugar de cloreto de 2-metilbenzoíla, obteve-se o Composto título 157 (180 mg, 31 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

231

[Exemplo 158]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metilfenil cetona (Composto 158)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 158 (133 mg, 100 %) do Composto 157 (180 mg, 0,468 mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,25 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,98 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

[Exemplo 159]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 159)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 159 (97,0 mg, 51 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 158 (133 mg, 0,468 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,35 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

[Exemplo 160]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 160)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de a 1,0 mol/l solução de brometo de p-tolilmagnésio em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de metanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 160 (113 mg,

52 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

[Exemplo 161]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 161)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 154, por meio do uso de cloreto de 2-metoxibenzoíla em lugar de cloreto e 2-metilbenzoíla, obteve-se o Composto título 161 (360 mg, 67 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 0,8, 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,78 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 162]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metoxifenil cetona (Composto 162)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 162 (223 mg, 73 %) do Composto 161 (360 mg, 1,01 mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,64 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88-7,04 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,97 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 301.

[Exemplo 163]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 163)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 163 (220 mg, 73 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 162 (223 mg, 0,741 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,67 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz 1H), 7,28 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,6, 7,5, 8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Exemplo 164]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 164)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de m-metoxifenilmagnésio a 1,0 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 164 (165 mg, 72 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,75 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,1, 2,7, 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Exemplo 165]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridino-4-

carboxamida (Composto 165)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de p-metoxifenilmagnésio a 0,5 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 165 (121 mg, 53 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,09 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Exemplo 166]

N-[5-(2-fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 166)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 154, por meio do uso de cloreto de 2-fluorobenzoíla em lugar de cloreto e 2-metilbenzoíla, obteve-se o Composto título 166 (360 mg, 62 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 1,1, 8,7, 9,5 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,1, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

[Exemplo 167]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-fluorofenil cetona (Composto 167)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 167 (190 mg, 92 %) do Composto 166 (280 mg, 0,722

mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,40 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 8,17 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 289.

[Exemplo 168]

N-[5-(2-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 168)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido por ressuspensão com dietil éter, obteve-se o Composto título 168 (207 mg, 80 %) como um sólido marron claro do Composto 167 (190 mg, 0,659 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,46 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394

[Exemplo 169]

N-[5-(3-fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 169)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de m-fluorofenilmagnésio a 0,5 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 169 (70,0 mg, 32 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 13,64 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

[Exemplo 170]

N-[5-(4-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 170)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de p-fluorofenilmagnésio a 1,0 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 170 (132 mg, 60 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 1,9, 8,9, 8,9 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 1,9, 5,4, 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 13,60 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

[Exemplo 171]

N-[5-(2-clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de t-butila (Composto 171)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 154, por meio do uso de cloreto de 2-clorobenzoíla em lugar de cloreto e 2-metilbenzoíla, obteve-se o Composto título 166 (290 mg, 48 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 6,48 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 405, $[^{37}ClM+H]^+$ 407.

[Exemplo 172]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-clorofenil cetona (Composto 172)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 172 (161 mg, 73 %) do Composto 171 (290 mg, 0,716

mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 8,19 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 305, $[^{37}ClM+H]^+$ 307.

[Exemplo 173]

N-[5-(2-clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 173)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 173 (110 mg, 50 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 172 (161 mg, 0,529 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 3,2, 6,5, 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 410, $[^{37}ClM+H]^+$ 412.

[Exemplo 174]

N-[5-(3-clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 174)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de m-clorofenilmagnésio a 0,5 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 174 (124 mg, 54 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,63

(br s, 1H)

ESIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 410, $[^{37}ClM+H]^+$ 412.

[Exemplo 175]

N-[5-(4-clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 175)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de brometo de p-clorofenilmagnésio a 1,0 mol/l em THF em lugar de brometo de fenilmagnésio, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 175 (141 mg, 61 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,63 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[^{35}ClM-H]$ 408, $[^{37}ClM-H]$ 410.

[Exemplo 176]

N-[5-(2-cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 176)

Etapa 1:

Ácido 2-cianobenzóico (1,00 g, 6,80 mmol), fenol (576 mg, 6,12 mmol) e PyBOP (3,90 g, 7,48 mmol) foram dissolvidos em DMF (12 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (2,10 ml, 15,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi

purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:2) dando fenila 2-cianobenzoato (1,24 g, 82 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,31-7,39 (m, 3H), 7,41-7,55 (m, 2H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,08-8,14 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 224.

Etapa 2:

Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (4 ml), adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (2,10 ml, 3,32 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 10 minutos. Adicionou-se por gotejamento solução (4 ml) de 2-cianobenzoato de fenila (1,00 g, 4,52 mmol) em THF obtido na Etapa 1 foi adicionado por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:2) dando o Composto título 176 (355 mg, 60 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 1H), 8,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[Exemplo 177]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-cianofenil cetona (Composto 177)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 177 (157 mg, 59 %) do Composto 176 (355 mg, 0,900

mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,38 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,29 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[Exemplo 178]

N-[5-(2-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 178)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 178 (90,6 mg, 43 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 177 (157 mg, 0,532 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,95 -8,00 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 179]

N-[5-(3-cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 179)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido 3-cianobenzóico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 179 (290 mg, 48 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,40 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[Exemplo 180]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-cianofenil cetona (Composto 180)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 180 (155 mg, 72 %) do Composto 179 (290 mg, 0,733 mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,41 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,3, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[Exemplo 181]

N-[5-(3-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 181)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 181 (110 mg, 50 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 180 (161 mg, 0,529 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,96-8,08 (m, 5H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,66 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 182]

N-[5-(4-cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 182)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o

Composto título 182 (321 mg, 54 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5, Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 2H), 8,79 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[Exemplo 183]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-cianofenil cetona (Composto 183)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 136, obteve-se o Composto título 183 (161 mg, 73 %) do Composto 182 (290 mg, 0,716 mmol) em lugar de Composto 135.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,41 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 2H), 8,18 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[Exemplo 184]

N-[5-(4-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 184)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 3, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido metoxiacético, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 181 (130 mg, 77 %) do Composto 183 (129 mg, 0,438 mmol) em lugar de Composto a.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 13,67 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 185]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 185)

Etapa 1:

Ácido picolínico (1,00 g, 8,12 mmol) foi dissolvido em DMF (40 ml), e adicionou-se a isto cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina (1,58 g, 16,2 mmol), cloridrato de EDC (3,12 g, 16,2 mmol), monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,48 mg, 16,2 mmol) e trietilamina (2,25 ml, 16,2 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 3 horas. Uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando N-metóxi-N-metilpiridino-2-carboxamida (988 mg, 73 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,39 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

Etapa 2:

Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (7,5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (2,02 ml, 3,19 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, e a mistura de reação foi agitada a -78°C durante 15 minutos. N-metóxi-N-metil-2-piridinocarboxamida (723 mg, 4,35 mmol) obtida na Etapa 1 foi adicionada à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e,

depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 185 (286 mg, 53 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H).

[Exemplo 186]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-piridil cetona (Composto 186)

Composto 185 (286 mg, 0,770 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo resultante, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando o Composto título 186 (208 mg, 99 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,03 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H).

[Exemplo 187]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 187)

Composto 186 (209 mg, 0,770 mmol) foi dissolvido em DMF (4 ml), e adicionou-se ácido isonicotínico (190 mg, 1,54 mmol), cloridrato de EDC (296 mg, 1,54 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (236 mg,

1,54 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração, seguido de ressuspensão com etanol dando o Composto título 187 (211 mg, 72 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,09-8,11 (m, 2H), 8,71-8,74 (m, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 218-227°C.

[Exemplo 188]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 188)

Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) foi dissolvido em piridina (3,7 ml), e adicionou-se a isto cloreto de acetila (0,130 ml, 1,89 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (6,75 mg, 0,0553 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1) dando o Composto título 188 (233 mg, 67 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,2, 11,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,3, 11,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,72 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 314.

p.f.: 216-217°C.

[Exemplo 189]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]butanamida (Composto 189)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de butirila (0,200 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 189 (297 mg, 78 %) do Composto 186 (288 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,84 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 342.

p.f.: 148-149°C.

[Exemplo 190]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanamida (Composto 190)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de pivaloíla (0,230 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 190 (380 mg, 96 %) do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 356.

p.f.: 186-187°C.

[Exemplo 191]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 191)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto ciclopropanocarbonila (0,170 ml, 1,89 mmol) em lugar de

cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 191 (405 mg, 100 %) do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,82-0,92 (m, 2H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,7 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,91 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

p.f.: 191-192°C.

[Exemplo 192]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilciclopropanocarboxamida (Composto 192)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (221 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 192 (305 mg, 78 %) do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,77-0,84 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H), 12,14 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.

p.f.: 195-196°C.

[Exemplo 193]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclobutanocarboxamida (Composto 193)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de ciclobutanocarbonila (0,210 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 193 (348 mg, 89 %) do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,77-2,38 (m, 6H), 3,33-3,48 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.

p.f.: 165-170°C.

[Exemplo 194]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetraidropiran-4-carboxamida (Composto 194)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 4-tetraidropirancarboxílico (288 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 194 (169 mg, 39 %) do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,62-1,98 (m, 4H), 2,44-2,64 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,95-4,07 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6, 3,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 234-235°C.

[Exemplo 195]

1-(t-Butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 195)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1-(t-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico (5,07 g, 22,2 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 195 (5,58 g, 100 %) do Composto 186 (3,00 g, 11,1 mmol) como uma substância oleosa amarela clara.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,30-1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H),

1,81-1,93 (m, 2H), 2,67-2,89 (m, 3H), 3,92-4,11 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2, Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 12,76 (br s, 1H).

[Exemplo 196]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (Composto 196)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 15, obteve-se o Composto título 196 (4,25 g, 100 %) como um sólido sólido castanho avermelhado a partir do Composto 195 (5,82 g, 11,1 mmol) em lugar de Composto 14.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,74-1,92 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,79-3,02 (m, 3H), 3,29-3,40 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

[Exemplo 197]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-3-ilmetil)piperidino-4-carboxamida (Composto 197)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de 3-piridinocarbaldeído (0,370 ml, 3,90 mmol) em lugar de Composto 85, obteve-se o Composto título 197 (89,9 mg, 24 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 196 (300 mg, 0,780 mmol) em lugar de morfolina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,57-1,75 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,38-2,68 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 4,6, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 208-209°C.

[Exemplo 198]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-4-ilmetil)piperidino-4-carboxamida (Composto 198)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 86, por meio do uso de 4-piridinocarbaldeído (0,37 ml, 3,90 mmol) em lugar de Composto 85, obteve-se o Composto título 198 (114 mg, 31 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 196 (300 mg, 0,785 mmol) em lugar de morfolina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,61-1,79 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,41-2,63 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 3,9, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 12,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 240-241°C.

[Exemplo 199]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 199)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de benzoíla (0,210 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 199 (388 mg, 93 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (288 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 4H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,79 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 376.

p.f.: 165-171°C.

[Exemplo 200]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-

metoxibenzamida (Composto 200)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 2-metoxibenzoíla (0,0930 ml, 0,629 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 200 (183 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (100 mg, 0,370 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,13 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 1,9, 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 11,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 205-208°C.

[Exemplo 201]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Composto 201)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto 3-metoxibenzoíla (0,260 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 201 (311 mg, 69 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,4, 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,85 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 165-166°C.

[Exemplo 202]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-

metoxibenzamida (Composto 202)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 4-metoxibenzoíla (320 mg, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 202 (254 mg, 56 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,90 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86-7,97 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 187-188°C.

[Exemplo 203]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Composto 203)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 3,4-dimetoxibenzóico (368 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 203 (181 mg, 37 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 436.

p.f.: 169-170°C.

[Exemplo 204]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4,5-trimetoxibenzamida (Composto 204)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 3,4,5-benzoíla (434 mg, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de

acetila, obteve-se o Composto título 204 (526 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,16 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 466.

p.f.: 172-180°C (decomposição).

[Exemplo 205]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 205)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 3-cianobenzoíla (364 mg, 2,21 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 205 (241 mg, 46 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (350 mg, 1,30 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,78 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 234-237°C.

[Exemplo 206]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 206)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 4-cianobenzoíla (311 mg, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 206 (231 mg, 52 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 10,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 232-235°C.

[Exemplo 207]

3-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 207)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 3-acetilbenzóico (363 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 207 (479 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,70 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,3, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68-8,74 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 418.

p.f.: 168-169°C.

[Exemplo 208]

4-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 208)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 4-acetilbenzóico (182 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 208 (422 mg, 91 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,66 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H),

8,69-8,75 (m, 1H), 13,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 418.

p.f.: 204-206°C.

[Exemplo 209]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-metilenodioxibenzamida (Composto 209)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 3,4-metilenodioxibenzóico (367 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 209 (369 mg, 79 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,17 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 12,99 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 235-236°C.

[Exemplo 210]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-6-carboxamida (Composto 210)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (398 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 210 (412 mg, 86 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,28-4,38 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,00 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 189-191°C.

[Exemplo 211]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-2-carboxamida (Composto 211)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1,4-benzodioxano-2-carboxílico (398 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 211 (394 mg, 82 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,44 (dd, J = 3,0, 12,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,8, 12,2 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 13,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 103-104°C.

[Exemplo 212]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-4-carboxamida (Composto 212)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-metilisonicotínico (384 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 212 (186 mg, 43 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 187-188°C.

[Exemplo 213]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxibenziloxi)piridino-4-carboxamida (Composto 213)

Composto 186 (600 mg, 2,22 mmol) foi dissolvido em DMF (11 ml), e adicionou-se a isto Composto 1 (1,43 mg, 5,53 mmol) obtido no Exemplo de Referência 12, N,N-diisopropiletilamina (2,34 ml, 13,3 mmol) e PyBOP (4,03 g, 7,74 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 10 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel dando o Composto título 213 (912 mg, 81 %) como uma substância oleosa amarela clara.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,78 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,42 (dd, J= 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 1,0, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 1,8, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,0, 5,4 Hz, 1H), 8,77 (ddd, J = 1,0, 1,8, 4,8 Hz, 1H).

[Exemplo 214]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 214)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-cloroisonicotínico (348 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 214 (270 mg, 59 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd,

J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 411, $[^{37}ClM+H]^+$ 413.

p.f.: 219-225°C.

[Exemplo 215]

3-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 215)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 3-cloroisonicotínico (348 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 215 (452 mg, 99 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 411, $[^{37}ClM+H]^+$ 413.

p.f.: 206-207°C.

[Exemplo 216]

2,6-Dicloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 216)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (424 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 216 (402 mg, 81 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,69-8,75 (m, 1H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}Cl_3{}^5Cl\ M+H]^+$ 445, $[^{35}Cl\,^{37}ClM+H]^+$ 447.

p.f.: 254-258°C.

[Exemplo 217]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridino-4-carboxamida (Composto 217)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridino-4-carboxílico (465 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 217 (273 mg, 59 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04-7-08 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,6, 4,9, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,6, 7,3, 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 464.

p.f.: 114-117°C.

[Exemplo 218]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinopiridino-4-carboxamida (Composto 218)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-piperidinopiridino-4-carboxílico (456 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 218 (300 mg, 59 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50-1,82 (m, 6H), 3,53-3,80 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,9, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 3,8 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,9 Hz, 1H),

9,97 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 460.

p.f.: 136-141°C.

[Exemplo 219]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridino-4-carboxamida (Composto 219)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-morfolinopiridino-4-carboxílico (461 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 219 (233 mg, 45 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,59-3,67 (m, 4H), 3,79-3,87 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 216-217°C.

[Exemplo 220]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 220)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloridrato de cloreto de nicotinoíla (394 mg, 2,22 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 220 (252 mg, 60 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,50 (ddd, J = 1,4, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,71-8,75 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2,2 Hz,

1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Exemplo 221]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-3-carboxamida (Composto 221)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 221 (316 mg, 73 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,71-8,75 (m 1H), 12,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 186-187°C.

[Exemplo 222]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-5-carboxamida (Composto 222)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 6-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 222 (326 mg, 75 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,58 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 2,4, 7,8 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 9,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,31 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 210-215°C.

[Exemplo 223]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridino-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridino-3-carboxamida (Composto 223)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 223 (391 mg, 90 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 1,4, 1,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 9,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 245-248°C.

[Exemplo 224]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxipiridino-3-carboxamida (Composto 224)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2,6-dimetoxinicotínico (405 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 224 (484 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,97 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 11,97 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 437.

p.f.: 201-202°C.

[Exemplo 225]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 225)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 6-cloronicotínico (348 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 225 (298 mg, 65 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,52 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,47 (br s, 1H).

p.f.: 136-138°C.

[Exemplo 226]

5-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 226)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-bromonicotínico (446 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 226 (303 mg, 60 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 1,9, 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ 455, $[^{81}BrM+H]^+$ 457.

p.f.: 259-262°C.

[Exemplo 227]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridazina-4-carboxamida (Composto 227)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido piridazina-4-carboxílico (274 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 227 (275 mg, 90 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,66 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 1,1, 5,4 Hz, 1H), 9,78 (dd, J = 1,1, 2,4 Hz, 1H), 13,73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: 270-274°C.

[Exemplo 228]

N-[4-(2-Furil)-5-piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidino-5-carboxamida (Composto 228)

Composto 186 (50,0 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em DMF (0,9 ml), e adicionou-se a isto diisopropiletilamina (0,0500 ml, 0,270 mmol) e uma solução de ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico a 0,5 mol/l de sal de trietilamina (0,560 ml, 0,280 mmol) em DMF obtido de acordo com o método descrito em *Synthesis*, p. 720, 2002, e PyBOP (144 mg, 0,280 mmol) sob resfriamento com gelo, seguido de agitação a 50°C durante 2 horas. À mistura de reação diisopropiletilamina, trietilamina do ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico e PyBOP, respectivamente a mesma quantidade que previamente adicionada, foi adicionada à mistura de reação, seguido de agitação a 70°C durante 1,5 hora. Novamente, adicionou-se a isto a mesma quantidade de diisopropiletilamina, sal trietilamina do ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico e PyBOP como previamente adicionado, seguido de agitação a 80°C durante 1,5 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar, adicionou-se água, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 30:1) dando o Composto título 228 (66,9 mg, 95 %) como cristais amarelos claros. Em seguida, repetiu-se o mesmo processo como indicado acima para dar Composto 228. O Composto 228 obtido (14,3 g), foi dissolvido em um solvente misto (4:1, 1,80 l) de etanol e água sob aquecimento e refluxo. A solução resultante foi deixada refriar à temperatura

ambiente, e os cristais precipitados foram recolhidos por meio de filtração dando o Composto título 228 (11,3 g, rendimento de recristalização de 79 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,73 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 13,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 392.

p.f.: 255-265°C (decomposição).

[Exemplo 229]

2-Ciclopropil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirimidino-5-carboxamida (Composto 229)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 228, por meio do uso de uma solução de sal de trietilamina do ácido 2-ciclopropilpirimidino-5-carboxílico a 0,5 mol/l (4,86 ml, 2,43 mmol) em DMF obtido de acordo com o método descrito em *Synthesis*, p. 720, 2002, em lugar do sal de trietilamina do ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico, obteve-se o Composto título 229 (217 mg, 96 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (200 mg, 0,57 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,09-1,24 (m, 4H), 2,27-2,39 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,26 (s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 418.

p.f.: 150-154°C.

[Exemplo 230]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridino-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 230)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (186 mg, 1,34 mmol) em lugar de

ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 230 (284 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (250 mg, 0,67 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,65 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 392.

p.f.: 208-209°C.

[Exemplo 231]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxamida (Composto 231)

Composto 213 (912 mg, 1,78 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3,6 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi tornado com calda com acetato de etila dando o Composto título 231 (469 mg, 67 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 6,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,68-8,77 (m, 1H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: 170-180°C (decomposição)

[Exemplo 232]

1-Benzil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxamida (Composto 232)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso do Composto w (341 mg, 1,48 mmol) obtido no Exemplo de Referência 23 em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 232 (269 mg, 75 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (202 mg,

0,740 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,12 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: 269-270°C.

[Exemplo 233]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxamida (Composto 233)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso do Composto x (190 mg, 1,24 mmol) obtido no Exemplo de Referência 24 em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 233 (233 mg, 92 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (168 mg, 0,620 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,54 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,2, 7,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,70-8,74 (m, 1H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 280-285°C.

[Exemplo 234]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 234)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 2-furoíla (0,190 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 234 (196 mg, 48 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,9 Hz, 1H), 10,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 184-185°C.

[Exemplo 235]

5-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 235)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-bromofurano-2-carboxílico (422 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 235 (366 mg, 75 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,67-8,72 (m, 1H), 13,23 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ 444, $[^{81}BrM+H]^+$ 446.

p.f.: 211-212°C.

[Exemplo 236]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-nitrofurano-2-carboxamida (Composto 236)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-nitrofurano-2-carboxílico (347 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 236 (334 mg, 73 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz,

1H), 7,85 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 13,72 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 278-283°C (decomposição)

[Exemplo 237]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilfurano-2-carboxamida (Composto 237)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 3-metilfurano-2-carboxílico (279 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 237 (377 mg, 90 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,40 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,87 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 174-176°C.

[Exemplo 238]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-3-carboxamida (Composto 238)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 3-furoíla (248 mg, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 238 (241 mg, 59 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 2,3, 4,6, 4,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 13,00 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 187-189°C.

[Exemplo 239]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilfurano-3-carboxamida (Composto 239)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-metilfurano-3-carboxílico (279 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 239 (329 mg, 78 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 12,74 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 183-186°C.

[Exemplo 240]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetilfurano-3-carboxamida (Composto 240)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2,5-dimetilfurano-3-carboxílico (310 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 240 (290 mg, 66 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,65 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

p.f.: 195-198°C.

[Exemplo 241]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofeno-2-

carboxamida (Composto 241)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 2-tiofenocarbonila (0,200 ml, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 241 (357 mg, 84 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,1, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,1, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,6 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 382.

p.f.: 197-199°C.

[Exemplo 242]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Composto 242)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 5-isoxazolecarbonila (0,240 mg, 1,89 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 242 (333 mg, 82 %) como um sólido castanho a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 2,4, 4,9, 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 367.

p.f.: 223-230°C.

[Exemplo 243]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilisoxazol-3-carboxamida (Composto 243)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do

uso de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (281 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 243 (277 mg, 66 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,68-8,74 (m, 1H), 13,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 381.

p.f.: 209-213°C.

[Exemplo 244]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,2,3-benzotiadiazol-5-carboxamida (Composto 244)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1,2,3-benzotiadiazol-5-carboxílico (399 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 244 (400 mg, 83 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,47 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 213-218°C.

[Exemplo 245]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxamida (Composto 245)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxílico (392 mg, 2,22 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 245 (574 mg, 100

%) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,37 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,29 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 8,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 13,38 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 431.

p.f.: 230-231°C.

[Exemplo 246]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidroxietil)-1-benzofurano-5-carboxamida (Composto 246)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-(1-hidroxietil)-1-benzofurano-5-carboxílico (304 mg, 1,48 mmol) obtido de acordo com o método descrito em *Tetrahedron Letters*, vol. 38, p. 2311, 1997, em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 246 (303 mg, 89 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (200 mg, 0,740 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,89 (dq, J = 5,3, 6,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 460.

p.f.: 246-249°C.

[Exemplo 247]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidróxi-1-metiletil)-1-benzofurano-5-carboxamida (Composto 247)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-(1-hidróxi-1-metiletil)-1-benzofurano-5-carboxílico (260 mg,

1,16 mmol) obtido de acordo com o método descrito em *Tetrahedron Letters*, vol. 38, p. 2311, 1997, em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 247 (274 mg, 100 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (157 mg, 0,580 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55 (s, 6H), 5,52 (br s, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 230-231°C.

[Exemplo 248]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furo[2,3-b]piridino-5-carboxamida (Composto 248)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido furo[2,3-b]piridino-5-carboxílico (178 mg, 1,08 mmol) obtido de acordo com o método descrito em T*etrahedron Letters*, vol. 35, p. 9355, 1994, em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 248 (209 mg, 93 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (200 mg, 0,540 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,76 (m, 1H), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 417.

p.f.: 234-235°C.

[Exemplo 249]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de metila (Composto 249)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloroformiato de metila (0,450 ml, 5,67 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 249 (157 mg, 43 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,98 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 330.

[Exemplo 250]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etila (Composto 250)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloroformiato de etila (0,360 ml, 3,78 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 250 (248 mg, 65 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 0,8, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 0,8, 7,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,6 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 344.

p.f.: 158-159°C.

[Exemplo 251]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclobutila (Composto 251)

Composto y (249 mg, 0,839 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25 foi suspenso em THF (4 ml), e adicionou-se a isto ciclobutanol (0,328 ml, 4,20 mmol), seguido de agitação durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi

purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1) dando o Composto título 251 (137 mg, 44 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54-1,90 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,0, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,9, 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,9, 1,6, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 370.

p.f.: 152-153°C.

[Exemplo 252]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclopentila (Composto 252)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 251, por meio do uso de ciclopentanol (0,305 ml, 3,37 mmol) em lugar de ciclobutanol, obteve-se o Composto título 252 (87,3 mg, 23 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (200 mg, 0,670 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55-2,01 (m, 8H), 5,25-5,35 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,2, 4,6, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,7, 7,4, 7,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 1,0, 1,7, 4,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 162-163°C.

[Exemplo 253]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 4-tetraidropiranila (Composto 253)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 251, por meio do

uso de tetraidropiran-4-ol (0,321 ml, 3,37 mmol) em lugar de ciclobutanol, obteve-se o Composto título 253 (52,0 mg, 19 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (200 mg, 0,670 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,71-1,86 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 3,51-3,62 (m 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,8, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,7, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 400.

p.f.: 144-145°C.

[Exemplo 254]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ila (Composto 254)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 251, por meio do uso de 1-metilpiperidin-4-ol (581 mg, 5,05 mmol) em lugar de ciclobutanol, obteve-se o Composto título 254 (167 mg, 40 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (300 mg, 1,01 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,59-1,74 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,59-2,70 (m, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 222-225°C.

[Exemplo 255]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etila (Composto 255)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 251, por meio do

uso de 1,3-difluoropropan-2-ol (0,322 ml, 4,21 mmol) em lugar de ciclobutanol, obteve-se o Composto título 255 (93,2 mg, 28 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (250 mg, 0,841 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,56-4,61 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,21-5,43 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,5, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,8, 1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,73 (ddd, J = 0,8, 1,5, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

p.f.: 158-159°C.

[Exemplo 256]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolina-4-carboxamida (Composto 256)

Composto 186 (100 mg, 0,369 mmol) foi suspenso em diclorometano (3,7 ml), e adicionou-se a isto carbonildiimidazol (89,7 mg, 554 mmol), à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em THF (3,7 ml). Adicionou-se morfolina (0,0484 ml, 554 mmol) à solução resulante, seguido de agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 20:1) dando o Composto título 256 (93,9 mg, 66 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,51-3,59 (m, 4H), 3,68-3,75 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,55

(d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,18 (ddd, J = 0,8, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 0,8, 1,7, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 144-145°C.

[Exemplo 257]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidino-1-carboxamida (Composto 257)

Composto y (130 mg, 0,437 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25 foi suspenso em THF (4,4 ml), e adicionou-se a isto piperidina (64,9 ml, 0,656 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 257 (66,5 mg, 40 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,57-1,71 (m, 6H), 3,48-3,56 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 1,0, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 1,0, 1,1, 7,9 Hz, 1H), 8,73 (ddd, J = 1,1, 1,7, 4,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

p.f.: 182-185°C.

[Exemplo 258]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-isopropiluréia (Composto 258)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 257, por meio do uso de isopropilamina (0,0900 ml, 1,01 mmol) em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 258 (134 mg, 56 %) como um sólido amarelo

claro a partir do Composto y (200 mg, 0,670 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,75-3,87 (m, 1H), 6,50 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 10,90 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

p.f.: 182-186°C.

[Exemplo 259]

N-t-Butil-N'-[4-(2-furil)-5-piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]uréia (Composto 259)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 257, por meio do uso de t-butilamina (0,130 ml, 1,26 mmol) em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 259 (187 mg, 46 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (250 mg, 0,840 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,33 (s, 9H), 6,49 (br s, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,65-8,69 (m, 1H), 10,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 371.

p.f.: 123-124°C.

[Exemplo 260]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-(2-metoxietil)uréia (Composto 260)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 257, por meio do uso de 2-metoxietilamina (0,0790 ml, 1,01 mmol) em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 260 (142 mg, 57 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (200 mg, 0,670 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,27-3,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 1H), 11,09 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

p.f.: 150-151°C.

[Exemplo 261]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-(3-metoxipropil)uréia (Composto 261)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 257, por meio do uso de 3-metoxipropilamina (0,102 ml, 1,01 mmol) em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 261 (145 mg, 56 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto y (200 mg, 0,670 mmol) obtido no Exemplo de Referência 25.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,65-1,76 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 11,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

p.f.: 169-170°C.

[Exemplo 262]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 262)

Composto 186 (0,900 g, 2,42 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml), e adicionou-se a isto N,N-dimetilaminopiridina (29,6 mg, 0,242 mmol), trietilamina (0,740 ml, 5,32 mmol) e clorocloreto de acetila (0,390 ml, 4,84 mmol) sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Além disso, adicionou-se trietilamina (0,740 ml, 5,32 mmol) e clorocloreto de acetila (0,390 ml, 4,84 mmol) à mistura de

reação sob resfriamento com gelo, seguido de agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se água e uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1) dando o Composto título 262 (0,810 g, 96 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,30 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,1, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 1,0, 1,9, 4,6 Hz, 1H), 10,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 348, $[^{37}ClM+H]^+$ 350.

p.f.: 184-185°C.

[Exemplo 263]

2-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 263)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 262, por meio do uso de brometo de bromoacetila em lugar de clorocloreto de acetila, obteve-se o Composto título 263 (230 mg, 72 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 186 (300 mg, 1,11 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,05 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 1,4, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,6 Hz, 1H).

[Exemplo 264]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolinoacetamida (Composto 264)

Composto 263 (196 mg, 0,49 mmol) foi dissolvido em THF (3,3 ml), adicionou-se a isto morfolina (0,128 ml, 1,47 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi

concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi recristalizado de um solvente misto (5:1) de hexano e acetona dando o Composto título 264 (139 mg, 71 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,48-2,62 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,58-3,64 (m, 4H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

p.f.: 170-171°C.

[Exemplo 265]

2-(cis-2,6-Dimethilmorfolino)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 265)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de cis-2,6-dimetilmorfolina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 265 (361 mg, 98 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 427.

p.f.: 188-191°C.

[Exemplo 266]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidino)acetamida (Composto 276)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 4-metilpiperidina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 266 (297 mg, 84 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,90 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,10-1,41 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 104-106°C.

[Exemplo 267]

Cloridrato de N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxipiperidino)acetamida (Composto 267)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 4-metoxipiperidina (0,280 ml, 2,28 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título (299 mg, 92 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 263 (300 mg, 0,760 mmol). A forma livre resultante (227 mg, 0,531 mmol) foi dissolvido em etanol (2,3 ml), adicionou-se a isto uma solução de cloreto de hidrogênio (0,15 ml, 0,584 mmol) 4 mol/l em acetato de etila, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 267 (187 mg, 76 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,62-2,24 (m, 4H), 3,13-3,68 (m, 8H), 4,33 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 427.

p.f.: 220-232°C (decomposição)

[Exemplo 268]

Cloridrato de 2-[3-(N,N-dietilcarbamoil)piperidino]-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 268)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do

uso de 3-(N,N-dietilcarbamoil)piperidina em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título (426 mg, 100 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263. A forma livre resultante (341 mg, 0,688 mmol) foi dissolvida em etanol (3,4 ml), adicionou-se a isto uma solução de cloreto de hidrogênio (0,19 ml, 0,757 mmol) a 4 mol/l em acetato de etila, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 268 (267 mg, 73 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-2,15 (m, 4H), 3,08-3,83 (m, 9H), 4,36 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,76 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

p.f.: 180-185°C.

[Exemplo 269]

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 269)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 269 (284 mg, 73 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,62-1,70 (m, 4H), 2,58-2,66 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 188-204°C.

[Exemplo 270]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-

piperidinopiperidino)acetamida (Composto 270)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 4-piperidinopiperidina (0,390 ml, 2,28 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 270 (362 mg, 99 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 263 (300 mg, 0,760 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,22-2,01 (m, 14H), 2,16-2,42 (m, 2H), 2,91-3,12 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,65-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 480.

p.f.: 214-220°C (decomposição).

[Exemplo 271]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Composto 271)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 4-morfolinopiperidina (391 mg, 2,28 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 271 (349 mg, 95 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 263 (300 mg, 0,760 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,35-1,63 (m, 2H), 1,63-1,90 (m, 2H), 2,06-2,35 (m, 3H), 2,35-2,67 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 2H), 3,22-3,49 (m, 5H), 3,49-3,73 (m, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482.

p.f.: 149-150°C.

[Exemplo 272]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 272)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-metilpiperazina (0,0960 mg, 0,870 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 272 (128 mg, 100 %) como cristais amarelos

287

claros a partir do Composto 262 (100 mg, 0,290 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,68 (s, 3H), 2,61-3,24 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 6,60-6,64 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,65-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

p.f.: 136-145°C.

[Exemplo 273]

2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 273)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-etilpiperazina (0,330 mg, 2,58 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 273 (360 mg, 98 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,49-2,60 (m, 4H), 3,21-3,44 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 4,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

p.f.: 142-144°C.

[Exemplo 274]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 274)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-isopropilpiperazina (332 mg, 2,58 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 274 (316 mg, 84 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,43-

2,68 (m, 5H), 3,25-3,36 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 154-155°C.

[Exemplo 275]

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 275)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-acetilpiperazina (332 mg, 2,58 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 275 (335 mg, 89 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,99 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 170-171°C.

[Exemplo 276]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-fenilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 276)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-fenilpiperazina (0,40 ml, 2,58 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 276 (320 mg, 79 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,66-2,74 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H),

7,62-7,69 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 203-204°C.

[Exemplo 277]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Composto 277)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-(2-piridil)piperazina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 277 (346 mg, 85 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,61-2,69 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,49-3,57 (m, 4H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,13 (m, 3H), 8,67-8,72 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f.: 215-218°C.

[Exemplo 278]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-pirimidinil)piperazin-1-il]acetamida (Composto 278)

Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) foi dissolvido em THF (5,0 ml), e adicionou-se a isto 1-(2-pirimidinil)piperazina (0,370 ml, 2,58 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Além disso, 1-(2-pirimidinil)piperazina (0,370 ml, 2,58 mmol) foi adicionado à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se água e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:2) dando o Composto título 278 (345 mg, 84 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,55-2,65 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 6,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H), 12,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

p.f.: 199-200°C.

[Exemplo 279]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetraidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Composto 279)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de tetraidropiran-4-ilpiperazina (391 mg, 2,28 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 279 (267 mg, 73 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 263 (300 mg, 0,760 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,28-1,47 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,22-2,66 (m, 7H), 3,14-3,42 (m, 6H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482.

p.f.: 172-188°C.

[Exemplo 280]

Cloridrato de N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida (Composto 280)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1-metil-2-oxopiperazina em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título (307 mg, 95 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 263 (300 mg, 0,760 mmol). A forma livre resultante (250 mg, 0,588 mmol) foi dissolvida em etanol (2,5 ml), adicionou-se a isto uma solução de cloreto de hidrogênio (0,16 ml, 0,647 mmol) a 4 mol/l em acetato de etila, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. O

sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 280 (177 mg, 65 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,89 (s, 3H), 3,38-3,69 (m, 4H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

p.f.: 170-188°C.

[Exemplo 281]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,3-tiazolidin-3-il)acetamida (Composto 281)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de 1,3-tiazolidina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 281 (288 mg, 83 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,82-2,90 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 153-155°C.

[Exemplo 282]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-tiomorfolinoacetamida (Composto 282)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 264, por meio do uso de tiomorfolina (0,240 ml, 2,58 mmol) em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 282 (326 mg, 92 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 262 (300 mg, 0,860 mmol) em lugar de Composto 263.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,60-2,69 (m, 4H), 2,78-2,86 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

p.f.: 148-149°C.

[Exemplo 283]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 283)

2-Bromo-6-metoxipiridina (0,274 ml, 2,23 mmol) foi dissolvido em THF (1 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (1,42 ml, 2,23 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação durante 15 minutos a -78°C. Adicionou-se uma solução de Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol) em THF (2 ml), por gotejamento, à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:9) dando o Composto título 283 (77,0 mg, 34 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,02 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 247-250°C.

[Exemplo 284]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 284)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 2-bromo-6-metilpiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina,

obteve-se o Composto título 284 (70,0 mg, 32 %) do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,56 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 238-241°C.

[Exemplo 285]

N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 285)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 2-bromo-6-metilpiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 285 (765 mg, 99 %) do Composto 134 (707 mg, 2,00 mmol) em lugar de Composto 98.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

[Exemplo 286]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 6-metilpiridin-2-il cetona (Composto 286)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, por meio do uso do Composto 285 (765 mg, 1,98 mmol) em lugar de Composto 185, obteve-se o Composto título 286 (553 mg, 98 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,89 (m, 2H), 8,00 (br s, 2H).

[Exemplo 287]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Composto 287)

Composto 286 (150 mg, 0,526 mmol) e trietilamina (0,367 ml, 2,63 mmol) foram dissolvidos em THF (4 ml), e adicionou-se a isto brometo de bromoacetila (0,206 ml, 2,37 mmol) a 0°C, seguido de agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Além disso, adicionou-se a isto uma solução (2 ml) de morfolina (0,689 ml, 7,89 mmol) e trietilamina (1,10 ml, 7,89 mmol) em THF, a 0°C, seguido de agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel dando o Composto título 287 (150 mg, 69 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,51 (s, 3H), 2,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,61 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 12,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

[Exemplo 288]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)acetamida (Composto 288)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 288 (143 mg, 64 %) do Composto 286 (150 mg, 0,526 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,5

Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 427.

[Exemplo 289]

Dicloridrato de N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 289)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 1-metilpiperazina em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título 289 do Composto 286 (150 mg, 0,526 mmol). A forma livre resultante foi dissolvida em acetona (3 ml), e adicionou-se a isto um acetato de etiluma solução de 4 mol/l de cloreto de hidrogênio (0,394 ml, 1,58 mmol). O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 289 (163 mg, 62 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,52 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,93-3,89 (m, 8H), 6,62 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

[Exemplo 290]

Dicloridrato de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 290)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 1-etilpiperazina em lugar de morfolina, obteve-se uma forma livre do Composto título 289 do Composto 286 (100 mg, 0,350 mmol). A forma livre resultante foi dissolvida em acetona (3 ml), e uma solução de cloreto de hidrogênio (0,263 ml, 1,05 mmol) a 4 mol/l em acetato de etila. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 290 (89,0 mg, 49 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,23-1,28 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,05-3,81 (m, 12H), 6,63 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

[Exemplo 291]

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 291)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 1-acetilpiperazina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 291 (136 mg, 86 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 286 (100 mg, 0,350 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,12 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,56-3,74 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 454.

[Exemplo 292]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Composto 292)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 1-(2-piridil)piperazina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 292 (104 mg, 61 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 286 (100 mg, 0,350 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,70 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 10,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

[Exemplo 293]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Composto 293)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso de 4-morfolinopiperidina em lugar de morfolina, obteve-se o Composto título 293 (157 mg, 90 %) como cristais amarelos claros a partir do Composto 286 (100 mg, 0,350 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,58-1,87 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,74 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J =1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

[Exemplo 294]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 294)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 2-bromo-5-metilpiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 294 (128 mg, 59 %) do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,43 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 3H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 255-257°C.

[Exemplo 295]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 295)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 2-bromo-4-metilpiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 295 (50,0 mg, 23 %) do Composto 98 (200 mg,

0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,46 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 240-245°C.

[Exemplo 296]

N-[4-(2-furil)-5-[1-hidróxi-1-(5-metoxipiridin-2-il)metil]tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 296)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 92, por meio do uso do Composto z (1,11 g, 8,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 26 em lugar de DMF, obteve-se o Composto título 296 (697 mg, 43 %) do Composto h (1,38 g, 4,00 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

[Exemplo 297]

N-[4-(2-furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 297)

Composto 296 (697 mg, 1,73 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e adicionou-se a isto DMP (848 mg, 2,00 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se metanol (10 ml) à mistura de reação, seguido de agitação durante 10 minutos, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 297 (632 mg, 91 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,57 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 6,54 (dd,

J = 1,6, 3,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 0,7, 8,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 0,7, 3,0 Hz, 1H).

[Exemplo 298]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 5-metoxipiridin-2-il cetona (Composto 298)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 298 (269 mg, 51 %) do Composto 297 (697 mg, 1,74 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (br s, 2H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

[Exemplo 299]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 299)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 299 do Composto 298 (250 mg, 0,831 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 299 foi recristalizado de etanol dando o Composto título 299 (133 mg, 40 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,97 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 13,46 (br s, 1H).

[Exemplo 300]

N-[5-(6-Bromopiridin-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 300)

Adicionou-se uma solução de THF (10 ml) de 2,6-dibromopiridina (4,97 g, 21,0 mmol) a uma solução de cloreto de

isopropilmagnésio a 2,0 mol/l em THF (9,56 ml, 10,1 mmol) a 0°C, seguido de agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de THF (5 ml) de Composto 98 (1,37 g, 3,82 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1) dando o Composto título 300 (520 mg, 31 %).

[Exemplo 301]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-morfolinopiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-ilcarboxamida (Composto 301)

Composto 300 (133 mg, 0,300 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (2 ml), e adicionou-se a isto morfolina (0,525 ml, 6,00 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1) dando o Composto título 301 (31,0 mg, 23 %) como um sólido castanho.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,60-3,64 (m, 4H), 3,75-3,79 (m, 4H), 6,66 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz 1H), 7,55 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,3, 8,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 13,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 450.

p.f.: 258-262°C.

[Exemplo 302]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de

t-butila (Composto 302)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido nicotínico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 302 (102 mg, 19 %) do Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,25 (dd, J = 1,9, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H).

[Exemplo 303]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 3-piridil cetona (Composto 303)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 303 (75,0 mg, 100 %) do Composto 302 (102 mg, 0,275 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,32 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,62-8,64 (m, 1H), 8,83-8,84 (m, 1H).

[Exemplo 304]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 304)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 304 (69,0 mg, 57 %) do Composto 303 (75,0 mg, 0,276 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,70-8,72 (m, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 245-248°C.

[Exemplo 305]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 305)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de ciclopropanocarbonila (109 mg, 1,04 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 305 (33,2 mg, 20 %) do Composto 303 (131 mg, 0,482 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,92-0,98 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 1H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

p.f.: 231-233°C.

[Exemplo 306]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 306)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico (344 mg, 2,34 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 306 (33,8 mg, 22 %) do Composto 303 (106 mg, 0,390 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 288-290°C.

[Exemplo 307]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-

carboxamida (Composto 307)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 2-furoíla (75,5 ml, 0,766 mmol) em lugar de cloreto de acetila, obteve-se o Composto título 307 (20,7 mg, 13 %) do Composto 303 (116 mg, 0,428 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,50 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,34 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 234-236°C.

[Exemplo 308]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 308)

Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (7,5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (2,02 ml, 3,19 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. Adicionou-se 2-metilnicotinato de etila (723 mg, 4,35 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 308 (83,0 mg, 15 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,43 (s, 9H), 2,61 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J =

3,5 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H).

[Exemplo 309]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metilpiridin-3-il cetona (Composto 309)

Composto 308 (83,0 mg, 0,215 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando o Composto título 309 (60,0 mg, 99 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,12-6,14 (m, 1H), 6,93-7,05 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,51-8,54 (m, 1H).

[Exemplo 310]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 310)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 310 (42,0 mg, 50 %) do Composto 309 (60,0 mg, 0,215 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 230-234°C.

[Exemplo 311]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 311)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 6-metilnicotínico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 311 (1,44 g, 73 %) do Composto h (1,77 g, 5,13 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 6,48 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,2 (br s, 1H).

[Exemplo 312]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metilpiridin-5-il cetona (Composto 312)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 312 (1,04 g, 100 %) do Composto 311 (1,41 g, 3,66 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3, 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

[Exemplo 313]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 313)

Composto 312 (200 mg, 0,701 mmol) foi dissolvido em DMF (3,5 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (259 mg, 2,10 mmol), cloridrato de EDC (403 mg, 2,10 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (322 mg, 2,10 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa

saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de 2-propanol dando o Composto título 313 (170 mg, 62 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 230-232°C (decomposição)

[Exemplo 314]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 314)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 313, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 314 (253 mg, 72 %) do Composto 312 (242 mg, 0,848 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

p.f.: 261-265°C.

[Exemplo 315]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 315)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 313, por meio do uso de ácido 2-furanocarboxílico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 315 (155 mg, 52 %) do Composto 312 (200 mg, 0,701

mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 13,3 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 197-209°C.

[Exemplo 316]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-3-carboxamida (Composto 316)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 313, por meio do uso de ácido 3-furanocarboxílico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 316 (102 mg, 27 %) do Composto 312 (200 mg, 0,701 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 229-231°C.

[Exemplo 317]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 317)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 5-bromo-2-metoxipiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 317 (2,09 g, 83 %) do Composto 134 (2,49 g, 7,05 mmol) em lugar de Composto 98.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 6,39 (dd,

J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 0,6, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 9,48 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 402.

[Exemplo 318]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metoxipiridin-5-il cetona (Composto 318)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 318 (1,51 g, 86 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 317 (2,09 g, 5,85 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,03 (br s, 2H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Exemplo 319]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 319)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 5-bromo-2-metoxipiridina em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 319 (44,5 mg, 20 %) como um sólido castanho a partir do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 13,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 246-257°C (decomposição)

[Exemplo 320]

N-[5-(2-cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 320)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido 6-cloronicotínico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 320 (1,65 g, 41 %) do Composto h (3,45 g, 10,0 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,41 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, 0,5, 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,71 (dd, J = 0,5, 2,4 Hz, 1H).

[Exemplo 321]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-cloropiridin-5-il cetona (Composto 322)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 321 (752 mg, 100 %) do Composto 320 (1,00 g, 2,46 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 306.

[Exemplo 322]

N-[5-(2-Cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 322)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 322 (920 mg, 91 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 321 (750 mg, 2,46 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H),

6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,65 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM-H]^-$ 409, $[^{37}ClM-H]^-$ 411.

[Exemplo 323]

N-{5-[2-(Dimetilaminopiridin-5-ilcarbonil]-4-(2-furil)tiazol-2-il)piridino-4-carboxamida (Composto 323)

Composto 322 (200 mg, 0,486 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (1 ml), e adicionou-se a isto uma solução de dimetilamina a 2 mol/l em THF (2,43 ml, 4,86 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 4 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com etanol dando o Composto título 323 (111 mg, 54 %) como um sólido castanho.

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,12 (s, 6H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H) 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 260-265°C (decomposição)

[Exemplo 324]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 324)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 323, por meio do uso de morfolina em lugar de dimetilamina, obteve-se o Composto título 324 (46,4 mg, 21 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 322 (200 mg, 0,486 mmol).

RMN ^1H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,25-3,35 (m, 4H), 3,60-3,70 (m,

4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 195-205°C.

[Exemplo 325]

N-{4-(2-Furil)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 325)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 323, por meio do uso de 1-metilpiperazina em lugar de dimetilamina, obteve-se o Composto título 325 (110 mg, 47 %) do Composto 322 (200 mg, 0,486 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,28 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f.: 195-205°C.

[Exemplo 326]

N-{4-(2-Furil)-5-[2-(4-hidroxipiperidino)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 326)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 323, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina em lugar de dimetilamina, obteve-se o Composto título 326 (95,0 mg, 41 %) como um sólido castanho a partir do Composto 322 (200 mg, 0,486 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,28-1,41 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 3,16-3,17 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 4,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J =

0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

p.f.: 264-268°C.

[Exemplo 327]

N-[4-(2-furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 327)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido isonicotínico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 327 (125 mg, 23 %) do Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,40 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Exemplo 328]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-piridil cetona (Composto 328)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 328 (91,0 mg, 100 %) do Composto 327 (125 mg, 0,337 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,68 (br s, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Exemplo 329]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 329)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 329 (72,0 mg, 57 %) do Composto 328 (91,0 mg, 0,335

mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 276-285°C.

[Exemplo 330]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 330)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 2-metilisonicotínico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 330 (1,26 g, 61 %) do Composto h (1,84 g, 5,33 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Exemplo 331]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metilpiridin-4-il cetona (Composto 331)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 331 (872 mg, 93 %) do Composto 330 (1,26 g, 3,27 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 5,67 (br s, 2H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Exemplo 332]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 332)

Composto 331 (150 mg, 0,526 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (259 mg, 2,10 mmol), cloridrato de EDC (403 mg, 2,10 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (322 mg, 2,10 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de 2-propanol dando o Composto título 332 (78,0 mg, 38 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 223-225°C.

[Exemplo 333]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-4-carboxamida (Composto 333)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 332, por meio do uso de ácido 2-metilisonicotínico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 333 (59,0 mg, 28 %) do Composto 331 (150 mg, 0,526 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

p.f.: 205-229°C.

[Exemplo 334]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 334)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso do Composto k obtido no Exemplo de Referência 11 em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 334 (2,34 g, 47 %) do Composto h (4,45 g, 12,9 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 9,26 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 402.

[Exemplo 335]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metoxipiridin-4-il cetona (Composto 335)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 335 (1,49 g, 76 %) do Composto 334 (2,34 g, 6,55 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,82 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Exemplo 336]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 336)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 336 do Composto 335 (100 mg, 0,332 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto 336 foi novamente tornado em calda com etanol dando o Composto título 336 (101 mg, 77 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,54-6,58 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 237-239°C.

[Exemplo 337]

N-[4-(2-furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 337)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido 2-morfolinonicotínico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 337 (672 mg, 43 %) do Composto h (1,31 g, 3,80 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 0,6, 4,8 Hz, 1H), 9,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 457.

[Exemplo 338]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-morfolinopiridin-4-il cetona (Composto 338)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 338 (484 mg, 83 %) do Composto 337 (672 mg, 1,63 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,33 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,46 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

[Exemplo 339]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 339)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 339 do Composto 338 (485 mg, 1,36 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto 339 foi novamente tornado em calda com etanol dando o Composto título 339 (447 mg, 71 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,40 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 4H), 3,66 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd. J =1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 270-273°C.

[Exemplo 340]

N-[4-(furano-2-il)-5-(furano-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 340)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 2-furanocarboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 340 (187 mg, 36 %) do Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

[Exemplo 341]

2-Amino-4-(4-furano-2-il)tiazol-5-ila furano-2-il cetona (Composto 341)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 341 (115 mg, 85 %) do Composto 340 (187 mg, 0,519

mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,45-6,46 (m, 1H), 6,49-6,51 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 1H).

[Exemplo 342]

N-[4-(Furano-2-il)-5-(furano-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 342)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 342 (112 mg, 70 %) do Composto 341 (115 mg, 0,442 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 245-248°C.

[Exemplo 343]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilfurano-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 343)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 2-metilfurano em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 343 (195 mg, 61 %) do Composto 98 (300 mg, 0,837 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 185-189°C.

[Exemplo 344]

N-[4-(furano-2-il)-5-(furano-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato

de t-butila (Composto 344)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 3-furanocarboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 344 (79,0 mg, 15 %) do Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δppm): 1,50 (s, 9H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,67 (br s, 1H).

[Exemplo 345]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila furano-3-il cetona (Composto 345)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 345 (40,0 mg, 70 %) do Composto 344 (79,0 mg, 0,219 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,39 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H).

[Exemplo 346]

N-[4-(Furano-2-il)-5-(furano-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 346)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 346 (34,0 mg, 61 %) do Composto 345 (40,0 mg, 0,154 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, □ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,83-7,84 (m, 1H), 8,03 (d, J =5,9 Hz, 2H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 217-231°C.

[Exemplo 347]

N-[4-(2-Furil)-5-(tiofen-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 347)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de tiofeno em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 347 (80,0 mg, 75 %) do Composto 98 (100 mg, 0,279 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,59 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 3,9, 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,1, 3,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 1,1, 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 382.

p.f.: 208-210°C.

[Exemplo 348]

N-[4-(2-Furil)-5-(tiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 348)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de tiazol em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 348 (19,0 mg, 18 %) do Composto 98 (100 mg, 0,279 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,72 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

p.f.: 228-240°C.

[Exemplo 349]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 349)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 5-metiltiazol em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 349 (150 mg, 68 %) do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 275-277°C (decomposição)

[Exemplo 350]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 350)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 4-metiltiazol em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 350 (175 mg, 79 %) do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,50 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,04 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 250-255°C.

[Exemplo 351]

N-[5-(4,5-Dimetiltiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 351)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 4,5-dimetiltiazol em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 351 (131 mg, 57 %) do Composto 98 (200 mg, 0,558 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,84 (d. J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 270-272°C (decomposição)

[Exemplo 352]

N-{4-(2-Furil)-5-[1-(triisopropilsilil)pirrol-3-ilcarbonil]tiazol-

2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 352)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrole em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 352 (156 mg, 60 %) do Composto 98 (179 mg, 0,500 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,96-1,03 (m, 18H), 1,41-1,49 (m, 3H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 2H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Exemplo 353]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 353)

Composto 352 (155 mg, 0,298 mmol) e 0,1 mol/l de ácido clorídrico (2,5 ml) foram dissolvidos em etanol (2,5 ml), seguido de agitação a 90°C durante 2 horas. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando o Composto título 353 (89,0 mg, 82 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,51-6,54 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 11,6 (br s, 1H), 13,5 (br s, 1H).

p.f.: 259-260°C.

[Exemplo 354]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metilpirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-

il]piridino-4-carboxamida (Composto 354)

Composto 353 (105 mg, 0,288 mmol) foi dissolvido em DMF (1,4 ml), e adicionou-se a isto 55 % de hidreto de sódio (25,3 mg, 0,576 mmol) e iodeto de metila (0,0179 ml, 0,288 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 354 (97,0 mg, 89 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,69 (s, 3H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

p.f.: 209-211°C.

[Exemplo 355]

N-[5-(1-Etilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 355)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 354, por meio do uso de iodeto de etila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 355 (99,0 mg, 88 %) do Composto 353 (105 mg, 0,288 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,9 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: 127-134°C.

[Exemplo 356]

N-[5-(1-Benzilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 356)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 354, por meio do uso de cloreto de benzila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 356 (106 mg, 85 %) do Composto 353 (100 mg, 0,274 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,06 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 175-178°C.

[Exemplo 357]

N-[5-(5-t-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 357)

2-t-Butil-1,3,4-oxadiazol (116 mg, 0,919 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO01/57004 foi dissolvido em THF (4 ml), e adicionou-se a isto uma solução de diisopropilamida de lítio (0,420 ml, 0,840 mmol) a 2,00 mol/l em THF em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação durante 15 minutos a -78°C. Adicionou-se uma solução de Composto 98 (100 mg, 0,279 mmol) em THF (2 ml) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com etanol dando o Composto título 357 (80,7 mg, 68 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,40 (s, 9H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J =

1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,85 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,77 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 424.

p.f.: 190-255°C (decomposição).

[Exemplo 358]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il cetona (Composto 358)

Composto 318 (1,36 g, 4,51 mmol) foi dissolvido em ácido acético (4 ml), e 48 % de ácido bromídrico (4 ml), seguido de agitação a 100°C durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em solução aquosa sturada de carbonato de sódio, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 358 (1,20 g, 93 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (br s, 2H).

[Exemplo 359]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il cetona (Composto 359)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, obteve-se o Composto título 359 (160 mg, 53 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 358 (287 mg, 1,00 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,30 (s, 3H), 6,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 7,94 (br s, 2H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Exemplo 360]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 360)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um

Composto bruto 360 do Composto 359 (160 mg, 0,530 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 360 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 360 (134 mg, 64 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,41 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,2, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77(dd, J = 2,4, 9,7 Hz 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 294-295°C.

[Exemplo 361]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il cetona (Composto 361)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, por meio do uso de iodeto de etila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 361 (160 mg, 51 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 358 (287 mg, 1,00 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,01 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,79 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 316.

[Exemplo 362]

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 362)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 362 do Composto 361 (160 mg, 0,510 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 362 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 362 (80,7 mg, 38 %) como um

sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,85 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz 2H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 421.

p.f.: 295-296°C.

[Exemplo 363]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il cetona (Composto 363)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, por meio do uso de brometo de benzila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 363 (130 mg, 34 %) a partir do Composto 362 (287 mg, 1,00 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,02 (s, 2H), 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 7,90 (br s, 2H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

[Exemplo 364]

N-[5-(1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 364)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 364 do Composto 363 (130 mg, 0,340 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 364 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 364 (98,1 mg, 60 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,05 (s, 2H), 6,45 (d, J = 9,5 Hz,

1H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: 265-282°C (decomposição)

[Exemplo 365]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il cetona (Composto 365)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 358, obteve-se o Composto título 365 (444 mg, 41 %) do Composto 335 (1,14 g, 3,78 mmol) em lugar de Composto 318.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,15 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,65 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

[Exemplo 366]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il cetona (Composto 366)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, obteve-se o Composto título 366 (114 mg, 77 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 365 (140 mg, 0,487 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,39 (s, 3H), 6,19 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,20 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Exemplo 367]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-

ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 367)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 367 do Composto 366 (114 mg, 0,378 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 367 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 367 (35,2 mg, 23 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,44 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 243-255°C (decomposição)

[Exemplo 368]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il cetona (Composto 368)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, por meio do uso de iodeto de etila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 368 (91,0 mg, 59 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 365 (140 mg, 0,487 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,86 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,20 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (br s, 2H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 316.

[Exemplo 369]

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 369)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 369 do Composto 368 (81,5 mg, 0,258 mmol) em lugar de

Composto 186. O Composto bruto resultante 369 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 369 (31,4 mg, 29 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,91 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 421.

p.f.: 277-281°C.

[Exemplo 370]

1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il cetona de 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila (Composto 370)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 126, por meio do uso de brometo de benzila em lugar de iodeto de metila, obteve-se o Composto título 370 (142 mg, 77 %) do Composto 365 (140 mg, 0,487 mmol) em lugar de Composto q.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,07 (s, 2H), 6,23 (dd, J = 2,2, 7,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 4H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

[Exemplo 371]

N-[5-(1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 371)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 371 do Composto 370 (121 mg, 0,319 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto resultante 371 foi novamente tornado em calda com metanol dando o Composto título 371 (25,1 mg, 16 %) como um

sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,11 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,68 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: 288-291°C.

[Exemplo 372]

N-[4-(2-furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 372)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 2-pirazinocarboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 372 (60,0 mg, 11 %) do Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H), 9,34-9,35 (m, 1H).

[Exemplo 373]

Pirazin-2-il cetona de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila (Composto 373)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 373 (44,0 mg, 100 %) do Composto 372 (60,0 mg, 0,161 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,5, 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

[Exemplo 374]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-

carboxamida (Composto 374)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 374 (50,0 mg, 82 %) do Composto 373 (44,0 mg, 0,161 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,74 (dd, J = 1,3, 2,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: >300°C.

[Exemplo 375]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirimidin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 375)

2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (0,233 ml, 1,38 mmol) foi dissolvido em THF (6 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (0,880 ml, 1,38 mmol) em um fluxo de argônio a -78 ° C, seguido de agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos. A -78°C, adicionou-se uma solução de Composto 98 (150 mg, 0,419 mmol) e pirimidina (0,0990 ml, 1,26 mmol) em THF (2 ml) à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 375 (11,0 mg, 7 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02-8,03 (m,

1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 9,12-9,14 (m, 1H), 9,33-9,34 (m, 1H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: >300°C.

[Exemplo 376]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridazin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 376)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 375, por meio do uso de piridazina em lugar de pirimidina, obteve-se o Composto título 376 (117 mg, 75 %) do Composto 98 (150 mg, 0,419 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 2,5, 9,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: 280-281°C.

[Exemplo 377]

N-[5-Acetil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 377)

Composto 98 (1,01 g, 2,82 mmol) foi suspenso em THF (20 ml), e adicionou-se a isto uma solução de brometo de metilmagnésio (12,0 ml, 11,2 mmol)a a 0,93 mol/l em THF sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 377 (609 mg, 69 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO, δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 314.

p.f.: 252-259°C (decomposição).

[Exemplo 378]

N-[4-(2-furil)-5-(trifluoroacetil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 378)

De uma maneira similar àquela na Etapa 2 do Exemplo 176, por meio do uso de trifluoroacetato de fenila em lugar de 2-cianobenzoato de fenila, obteve-se o Composto título 378 (366 mg, 67 %) do Composto h (520 mg, 1,51 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,90 (br s, 1H)

ESIMS m/z: [M-H] 361.

[Exemplo 379]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il trifluorometil cetona (Composto 379)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 379 (172 mg, 65 %) do Composto 378 (366 mg, 1,01 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (br s, 2H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 263.

[Exemplo 380]

N-[4-(2-Furil)-5-(trifluoroacetil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 380)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 380 (52,3 mg, 22 %) do Composto 379 (172 mg, 0,656 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,79 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6,

4,3 Hz, 2H), 8,86 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H] 366.

p.f.: 268-270°C.

[Exemplo 381]

N-[4-(2-Furil)-5-propioniltiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 381)

Composto 98 (200 mg, 0,559 mmol) foi suspenso em THF (2 ml), e adicionou-se a isto uma solução brometo de etilmagnésio (2,00 ml, 1,78 mmol) a 0,89 mol/l em THF, sob resfriamento com gelo, seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com um solvente misto (4:1) de clorofórmio e 2-propanol. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 200:1) dando o Composto título 381 (27,2 mg, 15 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO, δ ppm): 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,52 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 328.

p.f.: 225-240°C (decomposição).

[Exemplo 382]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 382)

Composto 98 (200 mg, 0,559 mmol) foi suspenso em THF (5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de brometo de propilmagnésio (2,00 ml, 2,02 mmol) a 1,01 mol/l em THF sob resfriamento com gelo, seguido de

agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando o Composto título 382 (76,3 mg, 40 %) como um sólido verde amarelado.

RMN ^{1}H (DMSO, δ ppm): 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H] 340.

p.f.: 191-194°C.

[Exemplo 383]

N-[5-butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 383)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido butírico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 383 (733 mg, 48 %) do Composto h (1,57 g, 4,55 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-1,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,70-2,05 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 337.

[Exemplo 384]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila propil cetona (Composto 384)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 384 (159 mg, 15 %) do Composto 383 (618 mg, 1,84 mmol)

em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-2,05 (m, 4H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7 Hz, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 237.

[Exemplo 385]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 385)

Composto 384 (79,8 mg, 0,338 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (2,10 mg, 0,0172 mmol) foram dissolvidos em piridina (1,5 ml), e adicionou-se a isto cloreto de ciclopropanocarbonila (0,0521 ml, 0,570 mmol), sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5,5 horas. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 385 (57,1 mg, 55 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,92-1,02 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,95 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 305.

p.f.: 170-172°C.

[Exemplo 386]

N-[5-Butiril-4-(2-(furil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 386)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, por meio do

uso de cloreto de 2-furoíla (57,1 ml, 0,582 mmol) em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 386 (28,9 mg, 76 %) como um sólido branco a partir do Composto 384 (80,0 mg, 0,339 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 9,80 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 331.

p.f.: 172-176°C.

[Exemplo 387]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(clorometil)piridino-4-carboxamida (Composto 387)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-(clorometil)isonicotínico obtido de acordo com o método descrito no WO03/043636 em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 387 (151 mg, 92 %) do Composto 384 (100 mg, 0,423 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Exemplo 388]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(metoximetil)piridino-4-carboxamida (Composto 388)

Composto 387 (262 mg, 0,671 mmol) foi dissolvido em metanol (5 ml), e adicionou-se a isto 55 % de hidreto de sódio (34,0 mg, 0,775 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 4 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio.

A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1) dando o Composto título 388 (142 mg, 55 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,77-1,83 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,43 (d, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 386.

[Exemplo 389]

Cloridrato de N-[5-butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[2-(dimetilamino)etoximetil]piridino-4-carboxamida (Composto 389)

Composto 387 (247 mg, 0,635 mmol) foi dissolvido em 2-(dimetilamino)etanol (3 ml), e adicionou-se a isto 55 % de hidreto de sódio (55,0 mg, 1,27 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando uma forma livre do Composto título. Adicionou-se uma solução de acetato de etila de cloreto de hidrogênio a 4 mol/l para dar a forma livre resulante, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 389 (248 mg, 82 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,57-1,63(m, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

[Exemplo 390]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Composto 390)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, obteve-se o Composto título 390 (150 mg, 69 %) do Composto 384 (150 mg, 0,526 mmol) em lugar de Composto 286.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,987 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 364.

[Exemplo 391]

N-[4-(2-furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 391)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido isobutírico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 391 (618 mg, 55 %) do Composto h (1,16 g, 3,36 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 3,16 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 8,52 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 337.

[Exemplo 392]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il isopropil cetona (Composto 392)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 392 (217 mg, 27 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 391 (618 mg, 1,80 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,00 (septeto, J = 6,8 Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 237.

p.f.: 195-199°C.

[Exemplo 393]

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 393)

Composto 392 (100 mg, 0,424 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (205 mg, 1,68 mmol), cloridrato de EDC (324 mg, 1,69 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (259 mg, 1,69 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 393 (103 mg, 71 %) como um sólido verde claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,26 (septeto, J = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 0,8, 3,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,17 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 342.

p.f.: 179-182°C.

[Exemplo 394]

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]ciclopropano carboxamida (Composto 394)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, obteve-se o Composto título 394 (95,3 mg, 73 %) como um sólido rosa a partir do Composto 392 (100 mg, 0,424 mmol) em lugar de Composto 384.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,93-1,03 (m, 2H), 1,15-1,25 (m,

2H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,43-1,53 (m, 1H), 3,16 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 10,07 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 305.

p.f.: 178-182°C.

[Exemplo 395]

N-[4-(2-furil)-5-(1-hidroxipentil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 395)

Composto 92 (298 mg, 1,01 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,59 mol/l em n-hexano (5,70 ml, 9,06 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando o Composto título 395 (224 mg, 63 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,45 (m, 13H), 1,79-1,97 (m, 2H), 5,43-5,49 (m, 1H), 5,46 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 396]

N-[4-(2-furil)-5-valeriltiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 396)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 396 (134 mg, 60 %) como um sólido rosa a partir do Composto 395 (224 mg, 0,635 mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31-1,42

(m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 8,62 (br s, 1H).

[Exemplo 397]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila butil cetona (Composto 397)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 397 (71,7 mg, 75 %) do Composto 396 (134 mg, 0,384 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,99 (br s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,0, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 398]

N-[4-(2-furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 403)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido piválico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 398 (286 mg, 12 %) do Composto h (2,26 g, 6,55 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 351.

[Exemplo 399]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila t-butil cetona (Composto 399)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, por meio do uso do Composto 398 (286 mg, 0,817 mmol) em lugar de Composto 185, obteve-se o Composto título 399 (205 mg, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30 (s, 9H), 5,26 (br s, 2H), 6,47

(dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 251.

[Exemplo 400]

N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 400)

Composto 399 (102 mg, 0,408 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (199 mg, 1,63 mmol), cloridrato de EDC (309 mg, 1,61 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (245 mg, 1,60 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 400 (115 mg, 79 %) como um sólido verde amarelado claro.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,45 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 10,05 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 356.

p.f.: 240-245°C.

[Exemplo 401]

N-[4-(2-furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 401)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 400, por meio do uso de ácido ciclopropanocarboxílico (0,130 ml, 1,61 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 401 (94,8 mg, 76 %) como

345

um sólido branco a partir do Composto 399 (98,2 mg, 0,393 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,88-0,98 (m, 2H), 1,13-1,20 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,40-1,50 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 10,15 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 319.

p.f.: 133-134°C.

[Exemplo 402]

N-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 402)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido metoxiacético em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 402 (1,12 g, 42 %) do Composto h (2,69 g, 7,79 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 403]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il metoximetil cetona (Composto 403)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 403 (296 mg, 98 %) do Composto 402 (428 mg, 1,26 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,43 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 404]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 404)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 6-cloronicotínico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o

Composto título 404 (129 mg, 81 %) do Composto 403 (100 mg, 0,420 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,51 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: 174-183°C.

[Exemplo 405]

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 405)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 4-fluorobenzóico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 405 (138 mg, 91 %) do Composto 403 (100 mg, 0,420 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,50 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 361.

p.f.: 166-167°C.

[Exemplo 406]

N-[5-(etoxiacetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 406)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido etoxiacético em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 406 (450 mg, 28 %) do Composto h (1,59 g, 4,60 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,61 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 407]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il etoximetil cetona (Composto 407)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 407 (247 mg, 77 %) do Composto 406 (450 mg, 1,28 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,57 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 408]

N-[5-acriloil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 408)

Composto 98 (1,00 g, 2,83 mmol) foi dissolvido em THF (6 ml), e adicionou-se a isto solução a 1,0 mol/l de brometo de vinilmagnésio em THF (8,49 ml, 8,49 mmol) em uma atmosfera de argônio a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando o Composto título 408 (697 mg, 74 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,45 (s, 9H), 5,76 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,7, 16,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 409]

N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxietilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 409)

Composto 408 (110 mg, 0,343 mmol) foi dissolvido em metanol (10 ml), e adicionou-se a isto hidróxido de potássio (20,0 mg, 0,356 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 2,5 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 409 (124 mg, 0,343 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,76 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 410]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metoxietil cetona (Composto 410)

Composto 409 (124 mg, 0,343 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 410 (79,0 mg, 87 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,96 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,61 (br s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53-7,54 (m, 2H).

[Exemplo 411]

N-[5-(2-etoxietilcarbonil)-4-(2-furil)-tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 411)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 409, por meio do uso de etanol em lugar de metanol, obteve-se o Composto título 411 (126 mg, 100 %) do Composto 408 (110 mg, 0,343 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[Exemplo 412]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-etoxietil cetona (Composto 412)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 410, obteve-se o Composto título 412 (79,0 mg, 87 %) do Composto 411 (126 mg, 0,343 mmol) em lugar de Composto 409.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,70 (br s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 413]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxipropa-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 413)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de éter de metil propargila (65,5 mg, 0,935 mmol) em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 413 (86,3 mg, 80 %) do Composto 98 (105 mg, 0,292 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,37 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 13,80 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 368.

p.f.: 198-200°C.

[Exemplo 414]

N-[4-(2-furil)-5-(3-metoxipropa-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 414)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 283, por meio do uso de éter de metil propargila (380 mg, 5,42 mmol) em lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, obteve-se o Composto título 414 (479 mg, 78 %) do Composto 134 (602 mg, 1,70 mmol) em lugar de Composto 98.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,2, 3,0 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H).

[Exemplo 415]

N-[4-(2-furil)-5-(3-metoxipropilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de t-butila (Composto 415)

Composto 414 (92,3 mg, 0,255 mmol) foi dissolvido em etanol (5 ml), e adicionou-se a isto 10 % de paládio-carbono (15,8 mg), seguido de agitação em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando o Composto título 415 (93,3 mg, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,0, 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,28 (br s, 1H).

[Exemplo 416]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 3-metoxipropil cetona (Composto 416)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 416 (67,4 mg, 99 %) do Composto 415 (93,3 mg, 0,263

mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,00 (br s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Exemplo 417]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 417)

Composto 98 (127 mg, 0,355 mmol) foi suspenso em THF (2,5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio a 0,5 mol/l em THF (4,00 ml, 2,00 mmol) sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com um solvente misto (4:1) de clorofórmio e 2-propanol. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 417 (94,1 mg, 78 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,34 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

p.f.: 225-230°C (decomposição).

[Exemplo 418]

N-[5-(ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 418)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido ciclopropanocarboxílico em lugar de ácido 2-cianobenzóico,

obteve-se o Composto título 418 (884 mg, 67 %) do Composto h (1,36 g, 3,94 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90-1,03 (m, 2H), 1,16-1,36 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,78-1,99 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H). 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 335.

[Exemplo 419]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila ciclopropil cetona (Composto 419)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 419 (352 mg, 57 %) do Composto 418 (884 mg, 2,65 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 235.

[Exemplo 420]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Composto 420)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 2-metoxibenzóico (208 mg, 1,37 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 420 (73,3 mg, 58 %) como um sólido rosa a partir do Composto 419 (79,1 mg, 0,338 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,80-1,07 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,0 Hz, 7,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 11,23 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 369.

p.f.: 150-154°C.

[Exemplo 421]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Composto 421)

Composto 419 (192 mg, 0,824 mmol) e trietilamina (0,379 ml, 2,72 mmol) foram dissolvidos em THF (4 ml), e adicionou-se a isto brometo de bromoacetila (0,215 ml, 2,47 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A 0°C, adicionou-se uma solução (2 ml) de morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) em THF e trietilamina (1,73 ml, 12,4 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel dando o Composto título 421 (229 mg, 77 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,00-1,03 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 362.

[Exemplo 422]

N-[5-(ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 422)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido ciclobutanocarboxílico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 422 (628 mg, 44 %) do Composto h (1,41 g, 4,09 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,80-2,10 (m, 2H),

2,15-2,33 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,28 (br s, 1H).

[Exemplo 423]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclobutil cetona (Composto 423)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 423 (448 mg, 100 %) do Composto 422 (628 mg, 1,81 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,05 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 249.

p.f.: 125-160°C (decomposição)

[Exemplo 424]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 442)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se o Composto título 424 (106 mg, 72 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 423 (103 mg, 0,415 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,85-2,18 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 10,27 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.

p.f.: 227-235°C (decomposição)

[Exemplo 425]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 425)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, por meio do uso de cloreto de 2-furoíla (0,0702 ml, 0,721 mmol) em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 425 (106 mg, 76 %) do Composto 423 (100 mg, 0,403 mmol) em lugar de Composto 384.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,93-2,13 (m, 2H), 2,23-2,50 (m, 4H), 3,74-3,80 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,81 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 343.

p.f.: 188-192°C.

[Exemplo 426]

4-Ciano-N-[5-(ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 426)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, por meio do uso de cloreto de 4-cianobenzoíla (127 mg, 0,767 mmol) em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 426 (122 mg, 75 %) do Composto 423 (106 mg, 0,427 mmol) em lugar de Composto 384.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,85-2,14 (m, 2H), 2,24-2,50 (m, 4H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,41 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H] 376.

p.f.: 220-225°C.

[Exemplo 427]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 427)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, obteve-se o Composto título 427 (109 mg, 84 %) do Composto 423 (102 mg, 0,411 mmol) em lugar de Composto 384.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,91-0,99 (m, 2H), 1,15-1,25 (m,

2H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,20-2,49 (m, 5H), 3,69-3,75 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 10,09 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 317.

p.f.: 200-205°C.

[Exemplo 428]

N-{4-(2-furil)-5-[1-hidróxi-1-(3-metiloxietan-3-il)metil]tiazol-2-il}carbamato de *t*-butila (Composto 428)

Etapa 1:

(3-Metiloxietan-3-il)metanol (1,00 g, 9,79 mmol) e uma solução (5,4 ml) de cloreto de oxalila a 2,0 mol/l em diclorometano foram dissolvidos em diclorometano (200 ml), seguido de agitação a -60°C durante 10 minutos. Adicionou-se DMSO (1,67 ml, 23,5 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação durante 15 minutos. Adicionou-se a isto trietilamina (6,82 ml, 49,0 mmol), seguido de mais agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando 3-metiloxietano-3-carbaldeído (340 mg, 35 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,45 (s, 3H), 4,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 9,92 (s, 1H).

Etapa 2:

Composto h (500 mg, 1,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (14 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (2,03 ml, 3,21 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. 3-Metiloxietano-3-carbaldeído (436 mg, 4,35 mmol) obtido na Etapa 1 foi adicionado por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em

uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 428 (141 mg, 27 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27-1,35 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 429]

N-[4-(2-furil)-5-(3-metiloxietan-3-ilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 429)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 429 (85,0 mg, 61 %) do Composto 428 (140 mg, 0,382 mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,38 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 4,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Exemplo 430]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 3-metiloxietan-3-il cetona (Composto 430)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 430 (62,0 mg, 100 %) do Composto 429 (85,0 mg, 0,233 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[Exemplo 431]

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-piridino-4-carboxamida (Composto 431)

Composto 98 (74,0 mg, 0,207 mmol) foi dissolvido em THF (1,5 ml), e adicionou-se a isto uma solução de brometo de ciclopentilmagnésio a 2 mol/l em éter dietílico (0,500 ml, 1,00 mmol) sob resfriamento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 431 (5,60 mg, 7 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,62-1,84 (m, 4H), 1,90-2,03 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 10,16 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 368.

p.f.: 168-181°C.

[Exemplo 432]

N-[5-(ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 432)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido ciclopentanocarboxílico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 432 (251 mg, 17 %) do Composto h (1,44 g, 4,17 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 1,51 (s, 9H), 2,96-3,02 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 1,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

[Exemplo 433]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila ciclopentil cetona (Composto 433)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 433 (246 mg, 79 %) do Composto 432 (433 mg, 1,20 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 2,96-3,02 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 263.

[Exemplo 434]

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclo-propanocarboxamida (Composto 434)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 385, obteve-se o Composto título 434 (28,2 mg, 44 %) como um sólido branco a partir do Composto 433 (49,6 mg, 0,189 mmol) em lugar de Composto 384.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,94-1,04 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,46-1,82 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 3H), 3,32-3,41 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,83 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 331.

p.f.: 182-187°C.

[Exemplo 435]

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-morfolina-4-carboxamida (Composto 435)

Composto 432 (251 mg, 0,693 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (5 ml), e adicionou-se a isto morfolina (6,19 ml, 70,9 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro sob aquecimento e refluxo. A mistura de

reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando o Composto título 435 (168 mg, 64 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,23 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 376.

p.f.: 108-110°C.

[Exemplo 436]

N-[5-(1-cicloexil-1-hidroximetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 436)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 92, por meio do uso de cicloexanocarbaldeído em lugar de DMF, obteve-se o Composto título 436 (173 mg, 46 %) do Composto h (3,45 g, 1,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,86-1,40 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 1H), 5,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,55 (br s, 1H).

[Exemplo 437]

N-[5-(cicloexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 437)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 437 (109 mg, 63 %) do Composto 436 (173 mg, 0,458

mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,15-1,35 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 6H), 2,85 (tt, J = 3,4, 11,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,9, 3,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H).

[Exemplo 438]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila cicloexil cetona (Composto 438)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 438 (55,8 mg, 70 %) do Composto 437 (109 mg, 0,290 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,10-1,45 (m, 4H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,80-2,95 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H).

[Exemplo 439]

N-[5-(Cicloexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-piridino-4-carboxamida (Composto 439)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, obteve-se um Composto bruto 439 do Composto 438 em lugar de Composto 186. O Composto bruto 439 foi novamente tornado em calda com um solvente misto de etanol e éter dietílico dando o Composto título 439 (41,6 mg, 55 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,05-1,45 (m, 4H), 1,55-1,90 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz 1H), 8,02 (dd, J = 1,9, 4,3 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,9, 4,3 Hz, 2H), 13,54 (br s, 1H).

p.f.: 197-199°C.

[Exemplo 440]

N-[4-(2-furil)-5-(4-metoxicicloexil-carbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 440)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 4-metoxicicloexanocarboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 440 (149 mg, 18 %) do Composto h (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,23-2,17 (m, 19H), 3,30-3,36 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7, Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 441]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-metoxicicloexil cetona (Composto 441)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o Composto título 441 (90,0 mg, 80 %) do Composto 440 (149 mg, 0,367 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,26-2,02 (m, 8H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 3H), 5,57-5,60 (m, 2H), 6,52-6,55 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H).

[Exemplo 442]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxicicloexilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 442)

Composto 441 (579 mg, 1,89 mmol) foi dissolvido em THF (9,0 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (931 mg, 7,57 mmol), cloridrato de EDC (1,45 g, 7,57 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,16 g, 7,57 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de 2-propanol dando o Composto título 442 (664 mg, 85 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,08-2,08 (m, 8H), 2,84-3,01 (m,

1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,68-6,71 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

p.f.: 180-187°C.

[Exemplo 443]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(4-metoxicicloexilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Composto 443)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 442, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título (199 mg, 62 %) do Composto 441 (226 mg, 0,738 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,10-2,17 (m, 9H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,69-6,71 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 436.

p.f.: 105-109°C.

[Exemplo 444]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-hidroxicicloexil cetona (Composto 444)

Etapa 1:

4-Hidroxicicloexanocaboxilato de etila (3,44 g, 20,0 mmol) foi dissolvido em DMF (7 ml), e adicionou-se a isto imidazol (3,40 g, 50,0 mmol) e cloreto de t-butildimetilsilila (3,62 g, 24 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 10:1) dando 4-(t-butildimetilsililóxi)cicloexanocarboxilato de etila (5,73 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,00-0,03 (m, 6H), 0,85-0,86 (m, 9H), 1,19-1,25 (m, 3H), 1,42-2,26 (m, 10H), 4,05-4,13 (m, 2H).

Etapa 2:

4-(t-Butildimetilsililóxi)cicloexano-carboxilato de etila (5,73 g, 20,0 mmol) obtido na Etapa 1 e cloreto de N,O-dimetilidroxilamina (2,93 g, 30,0 mmol) foram suspensos em THF (40 ml), e adicionou-se a isto uma solução de cloreto de isopropilmagnésio a 2,0 mol/l em THF (30,0 ml, 60,0 mmol) por gotejamento, em uma atmosfera de argônio a -20°C, seguido de agitação a 0°C durante 1 hora. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e acetato de etila à mistura de reação para extração. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:4) dando 4-(t-butildimetilsililóxi)-N-metóxi-N-metilciclo-hexanocarboxamida (6,03 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,00-0,03 (m, 6H), 0,85-0,86 (m, 9H), 1,45-1,97 (m, 10H), 3,14-3,15 (m, 3H), 3,66-3,67 (m, 3H).

Etapa 3:

Composto h (690 mg, 2,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (20 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,57 mol/l em n-hexano (2,80 ml, 4,40 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. Adicionou-se 4-(t-butildimetilsililóxi)-N-metóxi-N-metilcicloexano-carboxamida (1,21 g, 4,00 mmol) obtido na Etapa 2, por gotejamento, à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e

secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido de agitação durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 444 (76,0 mg, 13 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55-2,15 (m, 10H), 5,82-5,92 (m, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H).

[Exemplo 445]

N-[5-(1,4-dioxaspiro[4,5]undecan-8-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 445)

Etapa 1:

4-Oxocicloexanocarboxilato de etila (5,00 g, 29,4 mmol) foi dissolvido em tolueno (200 ml), e adicionou-se a isto etileno glicol (15 ml) e ácido oxálico (500 mg), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 8:2) dando 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila (6,28 g, 99 %).

Etapa 2:

1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila (6,28 g, 29,3 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em THF, e adicionou-se a isto cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina (4,30 g, 44,1 mmol), seguido de agitação. Em uma atmosfera de argônio a -30°C, adicionou-se uma solução de cloreto de isopropilmagnésio a 2,0 mol/l em THF (44,1 ml, 88,2 mmol), por gotejamento, à mistura de reação, seguido de agitação a -5°C durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando N-metóxi-N-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (6,61 g, 99 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51-1,62 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 6H), 2,68-2,71 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 4H).

Etapa 3:

Composto h (1,50 g, 4,34 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (30 ml), e adicionou-se a isto uma solução e n-butil lítio a 1,58 mol/l em n-hexano (8,58 ml, 13,5 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. N-metóxi-N-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (2,80 g, 12,2 mmol) obtido na Etapa 2 foi adicionado, por gotejamento, à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o

Composto título 445 (1,79 g, 95 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 6H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Exemplo 446]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il cetona (Composto 446)

Composto 445 (500 mg, 1,15 mmol) foi dissolvido em difernil éter (5 ml), seguido de agitação a 170°C durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:3) dando o Composto título 446 (223 mg, 58 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,35-1,73 (m. 8H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (br s, 2H).

[Exemplo 447]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-oxocicloexil cetona (Composto 447)

Composto 445 (1,00 g, 2,30 mmol) foi dissolvido em THF (14 ml), e adicionou-se a isto 2 mol/l de ácido clorídrico (7 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 8 horas. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio added thereto, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi cristalizado de

éter dietílico dando o Composto título 447 (399 mg, 60 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,70-1,79 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (br s, 2H).

[Exemplo 448]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxocicloexilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 448)

Composto 447 (150 mg, 0,517 mmol) foi dissolvido em DMF (2,5 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (191 mg, 1,55 mmol), cloridrato de EDC (298 mg, 1,55 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (237 mg, 1,55 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de 2-propanol dando o Composto título 448 (115 mg, 66 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,07-2,60 (m, 8H), 3,36-3,23 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

p.f.: 206-212°C.

[Exemplo 449]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxocicloexilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-4-carboxamida (Composto 449)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 448, por meio do uso de ácido 2-metilisonicotínico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 449 (73,0 mg, 43 %) do Composto 447 (120 mg, 0,413 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,04-2,60 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 410.

p.f.: 108-115°C.

[Exemplo 450]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxocicloexilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 450)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 448, por meio do uso de ácido furano-2-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 450 (124 mg, 62 %) do Composto 447 (150 mg, 0,517 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,03-2,57 (m, 8H), 3,30-3,39 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 232-235°C.

[Exemplo 451]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxocicloexilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Composto 451)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 448, por meio do uso de ácido 3-metoxibenzóico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 451 (72,0 mg, 33 %) do Composto 447 (150 mg, 0,517 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 425.

p.f.: 176-183°C.

[Exemplo 452]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(4-oxocicloexilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 452)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 448, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 452 (164 mg, 76 %) do Composto 447 (150 mg, 0,517 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,32-3,40 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H] 418.

p.f.: 211-212°C.

[Exemplo 453]

N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 453)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 176, por meio do uso de ácido tetraidropiran-4-carboxílico em lugar de ácido 2-cianobenzóico, obteve-se o Composto título 453 (350 mg, 35 %) do Composto h (1,04 g, 3,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,68 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

[Exemplo 454]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila tetraidropiran-4-il cetona (Composto 454)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, obteve-se o

Composto título 454 (212 mg, 72 %) do Composto 453 (350 mg, 1,05 mmol) em lugar de Composto 185.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,52-1,64 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,24 (ddd, J = 3,8, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 279.

[Exemplo 455]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 455)

Composto 454 (6,95 g, 25,0 mmol) foi dissolvido em DMF (100 ml), e ácido isonicotínico (36,9 g, 300 mmol), cloridrato de EDC (57,6 g, 300 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,9 g, 300 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 6 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio (600 ml) e água (200 ml), e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 455 (4,41 g, 48 %) como um sólido branco acinzentado.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,90 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 202-209°C.

[Exemplo 456]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 456)

Composto 454 (1,67 g, 6,00 mmol) e DMAP (36,7 mg, 0,300

mmol) foram suspensos em piridina (24 ml), e adicionou-se a isto cloreto de ciclopropanocarbonila (1,09 ml, 12,0 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 90 minutos. A mistura de reação foi despejada em água, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1), seguido de recristalização de etanol dando o Composto título 456 (1,35 g, 65 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,90-1,04 (m, 4H), 1,50-1,76 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 1H), 3,07-3,21 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 347.

p.f.: 182-183°C.

[Exemplo 457]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 457)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de benzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 457 (151 mg, 88 %) como um sólido branco a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,53- 7,61 (m, 2H), 7,64-7,72 (m. 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

p.f.: 221-222°C.

[Exemplo 458]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilbenzamida (Composto 458)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto e 2-metilbenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 458 (159 mg, 88 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,14-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,9, 11,9 Hz, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,27-7,51 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,14 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 204-206°C.

[Exemplo 459]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilbenzamida (Composto 459)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3-metilbenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 459 (151 mg, 89 %) como um sólido branco a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,52-1,74 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 13,17 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 197-201°C.

[Exemplo 460]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metilbenzamida (Composto 460)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do

uso de cloreto de 4-metilbenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 460 (128 mg, 72 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 190-192°C.

[Exemplo 461]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Composto 461)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2-metoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 461 (152 mg, 82 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 181-184°C.

[Exemplo 462]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Composto 462)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do

uso de cloreto de 3-metoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 462 (1,91 g, 77 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (1,67 g, 6,00 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 198-200°C.

[Exemplo 463]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Composto 463)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 4-metoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 463 (152 mg, 82 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz), 13,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 184-188°C.

[Exemplo 464]

3-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 464)

Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol) foi dissolvido em DMF

(2 ml), e adicionou-se a isto 3-(dimetilamino)benzóico (296 mg, 1,80 mmol), cloridrato de EDC (344 mg, 1,80 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em água (200 ml), seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1), seguido de ressuspensão com metanol dando o Composto título 464 (78,5 mg, 41 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,75 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 3,8, 11,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 1,4, 2,7, 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 4H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

p.f.: 239-243°C.

[Exemplo 465]

4-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 465)

Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml), e adicionou-se a isto ácido 4-(dimetilamino)benzóico (296 mg, 1,80 mmol), cloridrato de EDC (344 mg, 1,80 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 2 horas. Adicionou-se água (200 ml) à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1), seguido de ressuspensão com etanol dando o Composto título 465 (5,30 mg, 3 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 12,81 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

p.f.: 238-240°C.

[Exemplo 466]

2-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 466)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2-fluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 466 (155 mg, 86 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H) 7,61-7,71 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,23 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 172-176°C.

[Exemplo 467]

3-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 467)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3-fluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 467 (160 mg, 89 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 13,34 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 229-231°C.

[Exemplo 468]

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 468)

Composto 454 (834 mg, 3,00 mmol) foi dissolvido em DMF (12 ml), e ácido 4-fluorobenzóico (3,36 g, 24,0 mmol), cloridrato de EDC (4,12 g, 24,0 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,68 g, 24,0 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio (30 ml) e água (30 ml), e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1), seguido de recristalização de etanol dando o Composto título 468 (270 mg, 23 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,58-1,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,88 (ddd, J = 1,9, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 131-132°C.

[Exemplo 469]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 469)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do

uso de cloreto de 2-clorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 469 (140 mg, 75 %) como um sólido branco a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 336 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,34 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 417, $[^{37}ClM+H]^+$ 419.

p.f.: 160-162°C.

[Exemplo 470]

3-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 470)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3-clorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 470 (131 mg, 70 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 12,1, 12,1 Hz, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,20 (m, 1H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 417, $[^{37}ClM+H]^+$ 419.

p.f.: 210-212°C.

[Exemplo 471]

4-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 471)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 4-clorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 471 (129 mg, 69 %)

como um sólido branco a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 1,6, 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 417, $[^{37}ClM+H]^+$ 419.

p.f.: 204-206°C.

[Exemplo 472]

2-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 472)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido 2-cianobenzóico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, obteve-se o Composto título 472 (35,3 mg, 19 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,28- 3,38 (m, 2H), 3,88 (ddd. J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80-8,20 (m, 5H), 11,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

p.f.: 221-224°C.

[Exemplo 473]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 473)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido 3-cianobenzóico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, obteve-se o Composto título 473 (166 mg, 90 %) como um sólido rosa a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 1,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,92

(d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 13,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

p.f.: 257-260°C.

[Exemplo 474]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 474)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido 4-cianobenzóico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, obteve-se o Composto título 474 (35,3 mg, 19 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,53 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H] 406.

p.f.: 231-234°C.

[Exemplo 475]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometóxi)benzamida (Composto 475)

Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol) e DMAP (0,022 mmol) foram suspensos em piridina (2 ml), e adicionou-se a isto cloreto de 2-(trifluorometóxi)benzoíla (202 mg, 0,900 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 6 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de etanol dando o Composto título 475 (111 mg, 53 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,41 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 131-134°C.

[Exemplo 476]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-(trifluorometóxi)benzamida (Composto 476)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3-(trifluorometóxi)benzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 476 (170 mg, 81 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12-8,21 (m, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 197-198°C.

[Exemplo 477]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(trifluorometóxi)benzamida (Composto 477)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 4-(trifluorometóxi)benzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 477 (156 mg, 74 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m,

1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 13,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 177-180°C.

[Exemplo 478]

4-(Clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 478)

Cloreto de 4-(clorometil)benzoíla (942 mg, 4,99 mmol) foi dissolvido em THF (16 ml), e adicionou-se a isto Composto 454 (1,11 g, 3,99 mmol), trietilamina (0,840 ml, 5,98 mmol) e DMAP (50,0 mg, 0,400 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo resultante, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1), seguido de ressuspensão com metanol dando o Composto título 476 (1,42 g, 83 %) com um sólido ocre.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,78 (m, 4H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,30 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 431, $[^{37}ClM+H]^+$ 433.

[Exemplo 479]

4-(Dimetilaminometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-

ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 479)

Adicionou-se Composto 478 (340 mg, 0,789 mmol) a uma solução de dimetilamina a 2 mol/l em THF (20 ml, 39,5 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro a 60°C. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico dando o Composto título 479 (153 mg, 44 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 13,06 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 109-112°C.

[Exemplo 480]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(piperidinometil)benzamida (Composto 480)

Composto 478 (340 mg, 0,789 mmol) foi suspenso em THF (3 ml), e adicionou-se a isto piperidina (0,390 mmol, 3,95 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1,5 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 4:1), seguido de ressuspensão com éter dietílico dando o Composto título 480 (262 mg, 69 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,20-1,50 (m, 6H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 480.

p.f.: 160-162°C.

[Exemplo 481]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(4-hidroxipiperidinometil)benzamida (Composto 481)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 480, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 481 (380 mg, 97 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 478 (340 mg, 0,789 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,40-1,50 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,84 (ddd, J = 3,5, 9,4, 11,3 Hz, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

p.f.: 194-195°C.

[Exemplo 482]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(morfolinometil)benzamida (Composto 482)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 480, por meio do uso de morfolina em lugar de piperidina, obteve-se o Composto título 482 (322 mg, 85 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 478 (340 mg, 0,789 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,38 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 0,8,

1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 12,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482.

p.f.: 92-96°C.

[Exemplo 483]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,3-dimetoxibenzamida (Composto 483)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido 2,3-dimetoxibenzóico em lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzóico, obteve-se o Composto título 483 (158 mg, 79 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 12,80 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 198-200°C.

[Exemplo 484]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,4-dimetoxibenzamida (Composto 484)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,4-dimetoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 484 (156 mg, 78 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,150 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,75 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,41 (d, J = 3,2

Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,94 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 219-222°C.

[Exemplo 485]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetoxibenzamida (Composto 485)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido 2,5-dimetoxibenzóico em lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 485 (172 mg, 86 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 107-110°C.

[Exemplo 486]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxibenzamida (Composto 486)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,6-dimetoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol, éter dietílico e acetato de etila, obteve-se o Composto título 486 (91,1 mg, 46 %) como um sólido rosa a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,0

Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,93 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 152-156°C.

[Exemplo 487]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Composto 487)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3,4-dimetoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 487 (150 mg, 75 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 289-292°C.

[Exemplo 488]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,5-dimetoxibenzamida (Composto 488)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3,5-dimetoxibenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 488 (179 mg, 93 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,7 Hz,

2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,25 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 278-280°C.

[Exemplo 489]

2,3-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 489)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,3-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 489 (116 mg, 62 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,57-7,77 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,42 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 154-160°C.

[Exemplo 490]

2,4-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 490)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,4-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 490 (170 mg, 90 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,52

(m, 1H), 7,85- 7,92 (m, 2H), 13,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 213-215°C.

[Exemplo 491]

2,5-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 491)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,5-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 491 (164 mg, 87 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,68 (ddd, J = 3,0, 5,4, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 172-174°C.

[Exemplo 492]

2,6-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 492)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,6-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 492 (120 mg, 69 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60-7,73

(m, 2H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 168-170°C.

[Exemplo 493]

3,4-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 493)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3,4-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 493 (145 mg, 77 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 1H), 8,24 (ddd, J = 2,2, 7,5, 11,3 Hz, 1H), 13,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 208-210°C.

[Exemplo 494]

3,5-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 494)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 3,5-difluorobenzoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 494 (165 mg, 88 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,84-7,90

(m, 2H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 259-265°C.

[Exemplo 495]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-5-carboxamida (Composto 495)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido 1,4-benzodioxano-5-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 495 (145 mg, 73 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 441.

p.f.: 188-190°C.

[Exemplo 496]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Composto 496)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 1,3-benzodioxol-5-carbonila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 496 (143 mg, 75 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 427.

p.f.: 194-196°C.

[Exemplo 497]

2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-4-carboxamida (Composto 497)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-carbonila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 497 (161 mg, 77 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J =0,8, 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 206-207°C.

[Exemplo 498]

2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Composto 498)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbonila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 498 (98,5 mg, 47 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J

= 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,33 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 124-129°C.

[Exemplo 499]

2-Cloro-N-(4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 499)

Etapa 1:

Ácido 2-cloroisonicotínico (707 mg, 4,49 mmol) foi suspenso em cloreto de tionila (10 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 7 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando cloreto de 2-cloroisonicotinoíla.

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de 2-cloroisonicotinoíla obtained in Etapa 1, em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, e cristalização do produto a partir de etanol, obteve-se o Composto título 499 (90,3 mg, 48 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 13,64 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 418, $[^{37}ClM+H]^+$ 420.

p.f.: 185-186°C.

[Exemplo 500]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-4-carboxamida (Composto 500)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do

uso de ácido 2-metilisonicotínico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 500 (22,0 mg, 12 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,48 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 169-173°C.

[Exemplo 501]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-3-carboxamida (Composto 501)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 464, por meio do uso de ácido nicotínico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, seguido de recristalização de etanol, obteve-se o Composto título 501 (1,72 g, 75 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (1,67 g, 6,00 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (ddd, J = 2,2, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 2,2, 4,9 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 209-212°C.

[Exemplo 502]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 502)

Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol) e DMAP (3,0 mg, 0,022 mmol) foram suspensos em piridina (2 ml), e adicionou-se a isto cloreto de 6-

cloronicotinoíla (158 mg, 0,897 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com etanol dando o Composto título 502 (138 mg, 73 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,5, 8,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 9,90 (dd, J = 0,5, 2,7 Hz, 1H), 13,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 416, $[^{37}ClM+H]^+$ 418.

p.f.: 233-235°C.

[Exemplo 503]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridino-5-carboxamida (Composto 503)

Composto 502 (100 mg, 0,239 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (1 ml), e adicionou-se a isto morfolina (0,063 ml, 0,72 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro a 100°C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi tornado com calda com etanol dando o Composto título 503 (109 mg, 97 mmol) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,98 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 469.

p.f.: 166-170°C.

[Exemplo 504]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-5-carboxamida (Composto 504)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido 6-metilnicotínico (247 mg, 1,80 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalização de etanol, obteve-se o Composto título 504 (97,5 mg, 55 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,32-3,48 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 209-211°C.

[Exemplo 505]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometil)piridino-5-carboxamida (Composto 505)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 464, por meio do uso de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, obteve-se o Composto título 505 (168 mg, 82 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 9,39 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 452.

p.f.: 217-222°C.

[Exemplo 506]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridino-3-carboxamida (Composto 506)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 464, por meio do uso de ácido 5-metilnicotínico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 506 (147 mg, 82 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,4, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,42 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 239-243°C.

[Exemplo 507]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-2-carboxamida (Composto 507)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 464, por meio do uso de ácido picolínico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 507 (105 mg, 61 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,53-1,78 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,3, 4,9, 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (ddd, J = 1,6, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,5 Hz, 1H), 8,78 (ddd, J = 1,3, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 12,62 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 185-186°C.

[Exemplo 508]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidino-5-carboxamida (Composto 508)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 228, obteve-se um Composto bruto 508 do Composto 454 (200 mg, 0,719 mmol) em lugar de Composto 186. O Composto bruto 508 foi recristalizado de um solvente misto de etanol e água dando o Composto título 508 (118 mg, 41 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,55-176 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,16-3,30 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

[Exemplo 509]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirazina-2-carboxamida (Composto 509)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido pirazino-2-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 509 (111 mg, 64 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,3, 2,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 13,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 200-205°C.

[Exemplo 510]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 510)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 510 (118 mg, 66 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

p.f.: 130-131°C.

[Exemplo 511]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 511)

Composto 454 (556 mg, 2,00 mmol) e DMAP (24,4 mg, 0,200 mmol) foram suspensos em piridina (8 ml), e adicionou-se a isto cloreto de 2-furoíla (0,394 ml, 4,00 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 19:1), seguido de recristalização de etanol dando o Composto título 511 (491 mg, 66 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,74 (m, 4H), 3,13-3,24 (m,

1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,22 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

p.f.: 196-198°C.

[Exemplo 512]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilfurano-2-carboxamida (Composto 512)

Etapa 1:

2-Metilfurano (9,02 ml, 100 mmol) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (12,1 ml, 80,0 mmol) foram dissolvidos em THF (200 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,59 mol/l em n-hexano (50,3 ml, 80,0 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A -78°C, adicionou-se DMF (31,0 ml, 400 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 7:3) dando 5-metilfurano-2-carbaldeído (7,46 g, 68 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,42 (s, 3H), 6,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Etapa 2:

5-Metilfurano-2-carbaldeído (2,20 g, 20,0 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em um solvente misto de 2-metil-2-propanol (150 ml) e água (40 ml), e adicionou-se a isto 2-metil-2-buteno (10,6 ml, 100 mmol) e

diidrogeniofosfato de sódio (2,40 g, 20,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se 79 % de clorito de sódio (8,01 g, 70,0 mmol) à mistura de reação em frações pequenas, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se 4 mol/l de ácido clorídrico à mistura de reação para ajustar o pH em 3, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3) dando ácido 5-metilfurano-2-carboxílico (606 mg, 24 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

Etapa 3:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido 5-metilfurano-2-carboxílico obtido na Etapa 3, em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 512 (123 mg, 71 %) como um sólido castanho a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

p.f.: 209-212°C.

[Exemplo 513]

5-Formil-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 513)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do

uso de ácido 5-formilfurano-2-carboxílico em lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 513 (2,43 g, 61 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 454 (2,78 g, 10,0 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz 1H), 7,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 13,63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 514]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-(hidroxiimino)furano-2-carboxamida (Composto 514)

Composto 513 (2,40 g, 6,00 mmol) foi suspenso em etanol (24 ml), e cloridrato de hidroxilamina (438 mg, 6,30 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 1 hora. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título 514 (2,09 g, 84 %) como um sólido castanho claro.

[Exemplo 515]

5-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-2-carboxamida (Composto 515)

Composto 514 (2,08 g, 5,00 mmol) e trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmol) foram suspensos em diclorometano (20 ml), e cloreto e 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (2,03 g, 12,0 mmol) a 0°C. Isto foi agitado a 0°C durante 30 minutos, e, depois, adicionou-se a isto trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmol), seguido de agitação a 0°C durante 5 minutos. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 49:1), seguido

de recristalização de a solvente misto (3:1) de etanol e água dando o Composto título 515 (1,26 g, 63 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,66 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 222-223°C.

[Exemplo 516]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furano-3-carboxamida (Composto 516)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 464, por meio do uso de ácido furano-3-carboxílico em lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 516 (111 mg, 66 %) como um sólido rosa claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,53-1,73 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,40 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,65-8,69 (m, 1H), 13,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

p.f.: 236-238°C.

[Exemplo 517]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofeno-2-carboxamida (Composto 517)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido tiofeno-2-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 517 (158 mg, 90 %)

como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,53-1,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,4, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 0,8, 4,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

p.f.: 231-232°C.

[Exemplo 518]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofeno-3-carboxamida (Composto 518)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido tiofeno-3-carboxílico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 518 (148 mg, 85 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,7, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,3, 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,3, 2,7 Hz, 1H), 13,13 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

p.f.: 227-229°C.

[Exemplo 519]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilpirazol-4-carboxamida (Composto 519)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 499, por meio do uso de ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico em lugar de ácido 2-

cloroisonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 519 (67,2 mg, 39 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 4,1, 11,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

p.f.: 243-247°C.

[Exemplo 520]

1-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirazol-4-carboxamida (Composto 520)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 499, por meio do uso de ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico em lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 520 (74,9 mg, 42 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). 12,93 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 170-174°C.

[Exemplo 521]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-fenilpirazol-4-carboxamida (Composto 521)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 499, por meio do uso de ácido 1-fenilpirazol-4-carboxílico em lugar de ácido 2-

cloroisonicotínico, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 521 (131 mg, 65 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 13,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 449.

p.f.: 217-220°C.

[Exemplo 522]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Composto 522)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de isoxazol-5-carbonila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 522 (118 mg, 70 %) como um sólido amarelo a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,53-1,79 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,78 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 372.

[Exemplo 523]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetraidrofurano-2-carboxamida (Composto 523)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido tetraidrofurano-2-carboxílico em lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 523 (111 mg, 66 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450

mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 1,80-2,20 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,77-4,02 (m, 4H), 4,58 (dd, J = 5,4, 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,66 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 115-117°C.

[Exemplo 524]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetraidrofurano-3-carboxamida (Composto 524)

Adicionou-se ácido tetraidrofurano-3-carboxílico (1,72 ml, 1,8 mmol), cloridrato de EDC (344 mg, 1,80 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmol) ao Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3,5 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com éter dietílico dando o Composto título 524 (142 mg, 84 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 3H), 3,70-4,00 (m, 6H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,90 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 164-166°C.

[Exemplo 525]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-

(tetraidropiran-4-il)acetamida (Composto 525)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 465, por meio do uso de ácido tetraidropiran-4-ilacético em lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzóico, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 525 (139 mg, 76 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,20-1,40 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 8H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,77 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

p.f.: 206-209°C

[Exemplo 526]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenilacetamida (Composto 526)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 511, por meio do uso de fenilcloreto de acetila em lugar de cloreto de 2-furoíla, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e hexano, obteve-se o Composto título 526 (81,4 mg, 46 %) como um sólido laranja a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,49-1,75 (m, 4H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,83-3,90 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,02 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 140-142°C.

[Exemplo 527]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-

fenilpropanamida (Composto 527)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 502, por meio do uso de cloreto de 3-fenilpropionila em lugar de cloreto de 6-cloronicotinoíla, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 527 (96,4 mg, 52 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,67 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 10,8, 10,8 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,78 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 161-164°C.

[Exemplo 528]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-fenilacrilamida (Composto 528)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloreto de cinamoíla em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 528 (146 mg, 79 %) um sólido laranja claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 409.

p.f.: 253-256°C.

[Exemplo 529]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenoxiacetamida (Composto 529)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 455, por meio do uso de ácido fenoxiacético em lugar de ácido isonicotínico, seguido de ressuspensão com metanol, obteve-se o Composto título 529 (140 mg, 75 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,78 (m, 4H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,05 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 148-150°C.

[Exemplo 530]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxiacetamida (Composto 530)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de metoxicloreto de acetila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 530 (81,2 mg, 51 %) como um sóildo violeta avermelhado a partir do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,36 (s. 3H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 351.

p.f.: 148-149°C.

[Exemplo 531]

2-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-

il]acetamida (Composto 531)

Composto 454 (1,39 g, 5,00 mmol), trietilamina (3,06 ml, 22,0 mmol) e DMAP (61,0 mg, 0,500 mmol) foram suspensos em THF (30 ml), e adicionou-se por gotejamento brometo de bromoacetila (1,64 ml, 20,0 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1), seguido de ressuspensão com éter dietílico dando o Composto título 531 (1,59 g, 80 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-2,00 (m, 4H), 3,15 (tt, J = 4,3, 10,7 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Exemplo 532]

2-Etóxi-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 532)

Etóxido de sódio (62,0 mg, 0,900 mmol) foi dissolvido em etanol (2 ml), e adicionou-se a isto Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 99:1) e cristalizado de 2-propanol dando o Composto título 532 (53,4 mg, 49 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,7, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9

Hz, 1H), 12,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

p.f.: 121-126°C.

[Exemplo 533]

2-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 533)

Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml), e adicionou-se a isto uma solução de dimetilamina a 2 mol/l em THF (0,054 ml, 1,80 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio), seguido de ressuspensão com um solvente misto de 2-propanol e éter dietílico dando o Composto título 533 (64,1 mg, 10 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 364.

p.f.: 129-130°C.

[Exemplo 534]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]acetamida (Composto 534)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de N-(2-metoxietil)-N-metilamina em lugar da solução de dimetilamina em THF, obteve-se o Composto título 534 (78,1 mg, 64 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,44 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H),

7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

p.f.: 103-105°C.

[Exemplo 535]

2-[N,N-Bis(2-metoxietil)amino]-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 535)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de N,N-bis(2-metoxietil)amina em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de 2-propanol, obteve-se o Composto título 535 (51,0 mg, 38 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,88 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,49 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 11,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 452.

[Exemplo 536]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)acetamida (Composto 536)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de pirrolidina (0,076 ml, 0,90 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 536 (66,1 mg, 57 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,63-2,71 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,0, 12,1 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

p.f.: 115-117°C.

[Exemplo 537]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Composto 537)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de (R)-2-metoximetilpirrolidina (104 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de 2-propanol e hexano, obteve-se o Composto título 537 (100 mg, 77 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 103-104°C.

[Exemplo 538]

-N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Composto 538)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de (S)-2-metoximetilpirrolidina (104 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com 2-propanol e hexano, obteve-se o Composto título 538 (92,6 mg, 71 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz,

1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 102-103°C.

[Exemplo 539]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]acetamida (Composto 539)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 3-(dimetilamino)pirrolidina (103 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o Composto título 539 (73,9 mg, 57 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,15 (m, 6H), 2,26 (m, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,80 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

[Exemplo 540]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(isoindolin-2-il)acetamida (Composto 540)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de isoindolina (110 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 540 (87,2 mg, 66 %) como um sólido castanho a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 3,5, 11,3 Hz, 2H), 4,16 (s, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 438.

[Exemplo 541]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(tiazolidin-3-il)acetamida (Composto 541)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de tiazolidina (0,071 ml, 0,90 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 541 (70,7 mg, 58 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 3,0, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 10,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

[Composto 542]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinoacetamida (Composto 542)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de piperidina (0,09 ml, 0,9 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 542 (78,5 mg, 65 %) como um sólido amarelo claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,35-1,45 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,6 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 404.

p.f.: 146-147°C.

[Exemplo 543]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)acetamida (Composto 543)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-hidroxipiperidina (92 mg, 0,90 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o Composto título 543 (79,2 mg, 63 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,30-1,50 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H), 2,28 (ddd, J = 2,4, 9,7, 12,1 Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 178-180°C.

[Exemplo 544]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxipiperidino)acetamida (Composto 544)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 3-hidroxipiperidina em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter diisopropílico, obteve-se o Composto título 544 (78,5 mg, 65 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 8H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,03 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

[Exemplo 545]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-

metoxipiperidino)acetamida (Composto 545)

Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol) e cloridrato de 4-metoxipiperidina (139 mg, 0,900 mmol) foram suspensos em THF (4 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (0,140 ml, 0,990 mmol) por gotejamento, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 49:1), seguido de ressuspensão com um solvente misto de éter diisopropílico e éter dietílico dando o Composto título 545 (96,0 mg, 74 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,40-1,85 (m, 8H), 2,32 (ddd, J = 2,7, 9,2, 11,6 Hz, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 109-111°C.

[Exemplo 546]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidróxi-4-metilpiperidino)acetamida (Composto 546)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-hidróxi-4-metilpiperidina em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter diisopropílico, obteve-se o Composto título 546 (105 mg, 81 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,11 (s, 3H), 1,45-1,75 (m, 8H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,7, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 151-153°C.

[Exemplo 547]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroximetilpiperidino)acetamida (Composto 547)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 3-hidroximetilpiperidina (104 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter diisopropílico, obteve-se o Composto título 547 (79,8 mg, 61 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,60-2,00 (m, 9H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,18-2,38 (m, 1H), 2,71-2,91(m, 1H), 2,94 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,50-3,64 (m, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Exemplo 548]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroximetilpiperidino)acetamida (Composto 548)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-hidroximetilpiperidina (104 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o Composto título 548 (104 mg, 80 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30-1,60 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,31 (ddd, J = 2,4, 11,9, 11,9 Hz, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 3,0, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Exemplo 549]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidino]acetamida (Composto 549)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidina (130 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 549 (121 mg, 87 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,22 (s, 6H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,70-2,00 (m, 6H), 2,26 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H) 2,93-3,00 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

[Exemplo 550]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidróxi-2-metilpropil)piperidino]acetamida (Composto 550)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-(2-hidróxi-2-metilpropil)piperidina (142 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o Composto título 550 (108 mg, 76 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,26 (s, 6H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,42-3,54 (m, 3H), 3,99-4,09 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

[Exemplo 551]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-

(1-pirrolidinil)piperidino]acetamida (Composto 551)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-(1-pirrolidinil)piperidina (140 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 551 (55,1 mg, 39 %) um sólido laranja claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 473.

p.f.: 183-184°C.

[Exemplo 552]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-piperidinopiperidino)acetamida (Composto 552)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-piperidinopiperidina (152 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 552 (82,7 mg, 57 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 487.

p.f.: 177-179°C.

[Exemplo 553]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Composto 553)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-morfolinopiperidina (153 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 553 (109 mg, 75 %) como um sólido verde amarelado claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,30-1,55 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 6H), 2,05-2,30 (m, 3H), 2,44 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,90 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,56 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

p.f.: 193-195°C.

[Exemplo 554]

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 554)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (0,240 ml, 1,80 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 554 (122 mg, 88 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,52-1,75 (m, 8H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,86-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 186-187°C

[Exemplo 555]

2-(4-Cianopiperidino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 555)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-cianopiperidina (99,0 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 555 (88,9 mg, 69 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 429.

[Exemplo 556]

2-(4,4-Difluoropiperidino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 556)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 545, por meio do uso de cloridrato de 4,4-difluoropiperidina (142 mg, 0,900 mmol) em lugar de cloridrato de 4-metoxipiperidina, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 556 (104 mg, 79 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,47 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 10,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

[Exemplo 557]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,2,3,6-tetraidropiridin-1-il)acetamida (Composto 557)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1,2,3,6-tetraidropiridina (0,825 ml, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de

etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 557 (63,0 mg, 52 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 402.

[Exemplo 558]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Composto 558)

Composto 454 (13,9 g, 50,0 mmol) e trietilamina (15,3 ml, 110 mmol) foram suspensos em THF (200 ml), e adicionou-se uma solução (50 ml) de brometo de bromoacetila (8,80 ml, 100 mmol) em THF, por gotejamento, a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A 0°C, adicionou-se uma solução (100 ml) de brometo de bromoacetila (17,6 ml, 200 mmol) em THF à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A 0°C, adicionou-se uma solução (100 ml) de morfolina (61,2 ml, 700 mmol) e trietilamina (97,6 ml, 700 mmol) em THF por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água (500 ml) e acetato de etila (500 ml), seguido de filtração, e o filtrado resultante foi submetido a separação líquido-líquido. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 97:3), seguido de recristalização de etanol dando o

Composto título 558 (8,17 g, 40 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,60 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 12,63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 110-104°C.

[Exemplo 559]

2-(cis-2,6-Dimethilmorfolino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 559)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de cis-2,6-dimetilmorfolina (0,110 ml, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 559 (76,7 mg, 59 %) como um sólido branco acinzentado a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 10,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Exemplo 560]

2-[4-(t-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 560)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-(t-butoxicarbonil)piperazina (504 mg, 2,70 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, obteve-se o Composto título 560 (428 mg, 94 %) do Composto 531 (360 mg, 504 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,57 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 10,46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 505.

[Exemplo 561]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-piperazinil)acetamida (Composto 561)

Composto 560 (428 mg, 0,849 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 ml), e ácido trifluoroacético (3 ml) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tornado com calda com éter dietílico dando o Composto título 561 (263 mg, 77 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,35-3,45 (m, 8H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,1 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

[Exemplo 562]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 562)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-metilpiperazina (0,100 ml, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o

Composto título 562 (43,4 mg, 35 %) um sólido laranja claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,40-1,75 (m, 4H), 2,30-2,45 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 8H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 12,1, 12,1 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.

p.f.: 106-112°C.

[Exemplo 563]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida (Composto 563)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-isopropilpiperazina (115 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 563 (85,5 mg, 64 %) como um sólido cinza a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 9H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 447.

[Exemplo 564]

2-[4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Composto 564)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-etoxicarbonilpiperazina (0,266 ml, 18,0 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de etanol, obteve-se o Composto título 564 (58,7 mg, 41 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,59 (dd, J = 7,5, 7,8 Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 3,0, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 7,5, 7,8 Hz, 4H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,5, 3,8 Hz, 1H), 10,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

[Exemplo 565]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidróxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida (Composto 565)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 2-hidróxi-2-metilpropilpiperazina (143 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de éter diisopropílico e hexano, obteve-se o Composto título 565 (112 mg, 78 %) um sólido laranja claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,07 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,48-2,58 (m, 4H), 3,10-3,40 (m, 10H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

p.f.: 106-108°C.

[Exemplo 566]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidróxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida (Composto 566)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 2-metóxi-2-metilpropilpiperazina (155 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de éter diisopropílico e hexano, obteve-se o Composto título 566 (66,5 mg, 45 %) um sólido laranja claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300

mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,08 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,51-2,53 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 491.

p.f.: 105-107°C

[Exemplo 567]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-{4-[(1-metoxiciclopropil)metil]piperazin-1-il}acetamida (Composto 567)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-[(1-metoxiciclopropil)metil]piperazina (154 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 567 (56,0 mg, 38 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 0,40-0,44 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,49-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

p.f.: 155-157°C.

[Exemplo 568]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7R,8aS)-7-metoxioctaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]acetamida (Composto 568)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de (7R,8aS)-7-metoxioctaidropirrolo[1,2-a]pirazina (141 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de

éter dietílico, obteve-se o Composto título 568 (63,2 mg, 44 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,40-1,80 (m, 7H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,70-2,97 (m, 4H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

[Exemplo 569]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7S,8aS)-7-hidroxioctaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]acetamida (Composto 569)

Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml), e adicionou-se a isto (7S,8aS)-7-(tetraidropiran-2-il)oxioctaidropirrolo[1,2-a]pirazina (204 mg, 0,900 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido in etanol (3 ml), e 2 mol/l de ácido clorídrico (3 ml), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi despejado em água. Adicionou-se a isto uma solução de hidróxido de sódio a 2 mol/l para ajustar o pH em 8, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 23:2), seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico dando o Composto título 569 (46,5 mg, 34 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 3,10-3,20 (m,

1H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Exemplo 570]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[octaidropirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]acetamida (Composto 570)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de octaidropirazino[2,1-c][1,4]tiazina (143 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de éter dietílico, obteve-se o Composto título 570 (113 mg, 79 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,05-2,40 (m, 6H), 2,55-2,80 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 5H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

[Exemplo 571]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetraidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Composto 571)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-(tetraidropiran-4-il)piperazina (154 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 571 (79,8 mg, 54 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 6H), 2,75-2,85 (m, 45H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,36-3,54 (m, 6H), 4,00-4,10 (m, 8H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

[Exemplo 572]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-oxooctaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)acetamida (Composto 572)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 4-oxooctaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (141 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de etanol, obteve-se o Composto título 572 (127 mg, 89 %) como um sólido rosa claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,29 (dd, J = 11,0, 11,0 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J = 3,6, 11,0, 11,0 Hz, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,0, 11,0 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 7,0, 11,0 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 3H), 4,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,66 (dd, J = 2,7, 11,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 10,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

[Exemplo 573]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)acetamida (Composto 573)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de octaidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (128 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de etanol, obteve-se o Composto título 573 (75,8 mg, 55 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 13,2, 13,2 Hz, 1H), 2,35-2,85 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 13,2, 13,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 3,5, 11,1 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H),

6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 10,46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Exemplo 574]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida (Composto 574)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-metil-2-oxopiperazina (103 mg, 0,900 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 574 (86,1 mg, 66 %) como um sólido castanho a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,92 (dd, J = 5,1, 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,45 (dd, J = 5,1, 5,6 Hz, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 10,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

[Exemplo 575]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,4-peridroxazepin-4-il)acetamida (Composto 575)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 545, por meio do uso de cloridrato de 1,4-diazepano (125 mg, 0,900 mmol) em lugar de cloridrato de 4-metoxipiperidina, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 575 (83,5 mg, 66 %) como um sólido branco a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 6H), 2,86-2,93 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 3,75-3,87 (m, 4H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,7, 11,1 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

[Exemplo 576]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida (Composto 576)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-metil-1,4-diazepano (143 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 576 (50,3 mg, 39 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

p.f.: 94-96°C.

[Exemplo 577]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(adamantan-1-ilamino)acetamida (Composto 577)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-adamantilamina (136 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 577 (92,6 mg, 66 %) como um sólido castanho claro a partir do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 16H), 2,00-2,05 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 12,1 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 470.

p.f.: 168-170°C.

[Exemplo 578]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxiadamantan-1-ilamino)acetamida (Composto 578)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 1-amino-3-hidroxiadamantano (151 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de ressuspensão com éter dietílico, obteve-se o Composto título 578 (102 mg, 70 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,25-1,75 (m, 16H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,84-3,90 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 486,

mp.: 176-178°C.

[Exemplo 579]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-imidazolil)acetamida (Composto 579)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de imidazol (62,0 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 579 (43,2 mg, 37 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

[Exemplo 580]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(2-

metilimidazol-1-il)acetamida (Composto 580)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 533, por meio do uso de 2-metilimidazol (74,0 mg, 9,00 mmol) em lugar da solução de dimetilamina em THF, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e éter dietílico, obteve-se o Composto título 580 (9,1 mg, 8 %) do Composto 531 (120 mg, 0,300 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Exemplo 581]

N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etila (Composto 581)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 456, por meio do uso de cloroformiato de etila em lugar de cloreto de ciclopropanocarbonila, obteve-se o Composto título 581 (73,6 mg, 47 %) do Composto 454 (125 mg, 0,450 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,76 (m, 4H), 3,05-3,18 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 351.

p.f.: 152-153°C.

[Exemplo 582]

N-[4-(2-furil)-5-(4-metiltetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 582)

Etapa 1:

Tetraidropiran-4-carboxilato de metila (2,88 g, 20,0 mmol) foi

dissolvido em THF (100 ml), e adicionou-se a isto uma solução de diisopropilamida de lítio a 2,0 mol/l em THF (22,0 ml, 44,0 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se iodeto de metila (4,98 ml, 40,0 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando 4-metiltetraidropiran-4-carboxilato de metila (1,93 g, 61 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,20 (s, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 2H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela na Etapa 2 do Exemplo 445, obteve-se N-metóxi-4,N-dimetiltetraidropiran-4-carboxamida (886 mg, 32 %) de 4-metiltetraidropiran-4-carboxilato de metila (2,32 g, 14,6 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de etila 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato.

Etapa 3:

Composto h (817 mg, 2,37 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em THF (17 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,57 mol/l em n-hexano (3,32 ml, 5,21 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. N-metóxi-4,N-dimetiltetraidropiran-4-carboxamida (886 mg, 4,73 mmol) obtido na Etapa 2 foi adicionado por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob

pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 582 (449 mg, 48 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 4H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 583]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 4-metiltetraidropiran-4-il cetona (Composto 583)

Composto 582 (210 mg, 0,535 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 583 (156 mg, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,25 (s, 3H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (br s, 2H).

[Exemplo 584]

N-[4-(2-furil)-5-(4-metoxitetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de t-butila (Composto 584)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido 4-metoxitetraidrofurano-4-carboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 584 (167 mg, 20 %) do Composto h (690 mg, 2,00 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,93-2,11 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Exemplo 585]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metoxitetraidropiran-4-il cetona (Composto 585)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 585 (124 mg, 98 %) do Composto 584 (167 mg, 0,409 mmol) em lugar de Composto 582.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,85-2,09 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 4H), 5,64 (br s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Exemplo 586]

N-{4-(2-furil)-5-[1-hidróxi-1-(tetraidrotiopiran-4-il)metil]tiazol-2-il}carbamato de *t*-butila (Composto 586)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 92, por meio do uso de tetraidrotiopiran-4-carbaldeído em lugar de DMF, obteve-se o Composto título 586 (2,17 g, 65 %) do Composto h (2,92 g, 8,45 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 1,66-1,86 (m, 4H), 2,50-2,67 (m, 5H), 5,26-5,29 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 587]

N-[4-(2-furil)-5-(tetraidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 587)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 587 (444 mg, 66 %) do Composto 586 (680 mg, 1,71 mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 1,95-2,26 (m, 4H),

2,69-2,94 (m, 5H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 588]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila tetraidrotiopiran-4-il cetona (Composto 588)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 588 (241 mg, 62 %) do Composto 587 (497 mg, 1,26 mmol) em lugar de Composto 582.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,84-1,93 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 5H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

[Exemplo 589]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 589)

Composto 588 (120 mg, 0,408 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml), e adicionou-se a isto ácido isonicotínico (150 mg, 1,22 mmol), cloridrato de EDC (234 mg, 1,22 mmol) e monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (187 mg, 1,22 mmol), seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de 2-propanol dando o Composto título 589 (106 mg, 65 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,88-2,05 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 4H), 2,94-3,03 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,71-7,48 (m, 3H), 8,85 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 10,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] 398.

p.f.: 203-210°C.

[Exemplo 590]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetraidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-5-carboxamida (Composto 590)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 228, obteve-se o Composto título 590 (40,0 mg, 28 %) do Composto 588 (100 mg, 0,340 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,65-1,69 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,04-3,20 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

p.f.: 238-240°C.

[Exemplo 591]

N-[4-(2-furil)-5-(1-oxotetraidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 591)

Composto 587 (500 mg, 1,27 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (13 ml), e adicionou-se a isto ácido m-cloroperbenzóico (219 mg, 1,27 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 591 (359 mg, 69 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 1,93-2,09 (m, 2H), 2,41-2,76 (m, 4H), 3,08-3,30 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Exemplo 592]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1-oxotetraidrotiopiran-4-il

cetona (Composto 592)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 592 (234 mg, 86 %) do Composto 591 (359 mg, 0,874 mmol) em lugar de Composto 582.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,62-1,75 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,85-3,24 (m, 3H), 6,64-6,67 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H).

[Exemplo 593]

N-[4-(2-furil)-5-(1,1-dioxotetraidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 593)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 591, por meio do uso de ácido m-cloroperbenzóico (870 mg, 5,04 mmol), obteve-se o Composto título 593 (242 mg, 22 %) do Composto 587 (995 mg, 2,52 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 2,29-2,48 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 594]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 1,1-dioxotetraidrotiopiran-4-il cetona (Composto 594)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 594 (167 mg, 90 %) do Composto 593 (242 mg, 0,567 mmol) em lugar de Composto 582.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,96-2,15 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 5H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 595]

N-[4-(2-furil)-5-(1-hidróxi-2-fenilethil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 595)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do

uso de uma solução de benzilcloreto de magnésio a 1,03 mol/l em THF (2,60 ml, 2,68 mmol) em lugar de brometo de fenilmagnésio, obteve-se o Composto título 595 (255 mg, 100 %) do Composto 92 (194 mg, 0,660 mmol) em lugar de Composto 98.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 2,44-2,46 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,01-7,40 (m, 7H), 8,95 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

[Exemplo 596]

N-[4-(2-furil)-5-fenilacetiltiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 596)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 596 (130 mg, 51 %) do Composto 595 (255 mg, 0,66 mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 4,13 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,60 (brs, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

[Exemplo 597]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila benzil cetona (Composto 597)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 597 (91,2 mg, 97 %) do Composto 596 (126 mg, 0,330 mmol) em lugar de Composto 582.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,01 (s, 2H), 5,68 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7 Hz, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

[Exemplo 598]

N-[4-(2-furil)-5-[1-hidróxi-2-(2-metoxifenil)etil]tiazol-2-

il]carbamato de *t*-butila (Composto 598)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 99, por meio do uso de uma solução de (2-metóxi)benzilcloreto de magnésio a 0,25 mol/l em THF (25,0 ml, 6,25 mmol) em lugar de brometo de fenilmagnésio, obteve-se o Composto título 598 (716 mg, 100 %) do Composto 92 (506 mg, 1,72 mmol) em lugar de Composto 98.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 5,65 (brs, 1H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 8,45 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 417.

[Exemplo 599]

N-[4-(2-furil)-5-[2-(2-metoxifenil)acetil]tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 599)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 297, obteve-se o Composto título 599 (218 mg, 31 %) do Composto 598 (716 mg, 1,72 mmol) em lugar de Composto 296.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 1,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 1,1 Hz, 7,3 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,6 Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 1,6 Hz, 7,4 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7 Hz, 3,7 Hz, 1H), 8,58 (brs, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

[Exemplo 600]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ila 2-metoxibenzil cetona (Composto 600)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 583, obteve-se o Composto título 600 (162 mg, 98 %) do Composto 599 (218 mg, 0,527 mmol) em lugar de Composto 582.

446

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,51 (brs, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,10-7,29 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Exemplo 601]

N-[4-(5-Metilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 601)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto aa (46,1 mg, 0,179 mmol) obtido no Exemplo de Referência 27 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 601 (31,1 mg, 48 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,23 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

p.f.: 274-276°C.

[Exemplo 602]

N-[4-(3-Metilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 602)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto ab (106 mg, 0,413 mmol) obtido no Exemplo de Referência 28 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 602 (61,1 mg, 41 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,99 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

p.f.: 254-257°C.

[Exemplo 603]

N-[4-(3-Fenilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 603)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto ac (22,5 mg, 0,070 mmol) obtido no Exemplo de Referência 29 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 603 (14,5 mg, 49 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 5H), 7,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,32-8,35 (m, 2H), 8,65-8,72 (m, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 425.

p.f.: 190-192°C.

[Exemplo 604]

N-{5-(4-Piridil)-4-[3-(4-piridil)furano-2-il]tiazol-2-il}piridino-4-carboxamida (Composto 604)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto ad (35,2 mg, 0,110 mmol) obtido no Exemplo de Referência 30 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 604 (9,90 mg, 21 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 1,3, 4,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,3, 4,8 Hz, 2H), 8,34-8,37 (m, 4H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

[Exemplo 605]

N-[4-(3-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 605)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto ae (109 mg, 0,450 mmol) obtido no Exemplo de Referência 31 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 605 (155 mg, 99 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,43 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H),

7,48 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 1,5, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,31 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

p.f.: 251-254°C.

[Exemplo 606]

N-[4-(3-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 606)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso do Composto af (508 mg, 1,47 mmol) obtido no Exemplo de Referência 32 em lugar de Composto h, obteve-se o Composto título 606 (310 mg, 57 %).

[Exemplo 607]

2-Amino-4-(3-furil)tiazol-5-ila 2-piridil cetona (Composto 607)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, por meio do uso do Composto 606 (331 mg, 0,892 mmol) em lugar de Composto 185, obteve-se o Composto título 607 (199 mg, 88 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,66 (br s, 2H), 7,07 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,64-8,67 (m, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H).

[Exemplo 608]

N-[4-(3-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 608)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto 607 (87,4 mg, 0,322 mmol) em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 608 (96,8 mg, 80 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,07-7,08 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,07-8,17 (m, 2H), 8,66-

8,70 (m, 1H), 8,82-8,86 (m, 3H), 13,4 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 264-266°C.

[Exemplo 609]

N-[4-(3-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato (Composto 609)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de ácido tetraidropiran-4-carboxílico em lugar de ácido picolínico, obteve-se o Composto título 609 (2,66 g, 66 %) do Composto af (3,68 g, 10,7 mmol) obtido no Exemplo de Referência 32 em lugar de Composto h.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 1,76-1,97 (m, 4H), 3,09 (tt, J = 4,0, 11,0 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,6, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,06 (ddd, J = 2,6, 4,0, 11,4 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

[Exemplo 610]

2-Amino-4-(3-furil)tiazol-5-ila tetraidropiran-4-il cetona (Composto 610)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, por meio do uso do Composto 609 (1,92 g, 5,07 mmol) em lugar de Composto 185, obteve-se o Composto título 610 (1,41 g, 99 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,69-1,95 (m, 4H), 2,88 (tt, J = 3,9, 11,0 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,02 (ddd, J = 2,4, 4,2, 11,6 Hz, 2H), 5,34 (br s, 2H), 6,95 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 279.

[Exemplo 611]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Composto 611)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido ciclopropanocarboxílico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água, obteve-se o Composto título 611 (98,6 mg, 66 %) como um sólido branco a partir do Composto 610 (150 mg, 0,435 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90-1,00 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,08 (tt, J = 4,4, 10,6 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 2,6, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,6, 4,0, 11,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 10,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 347.

p.f.: 231-232°C.

[Exemplo 612]

2-Cloro-N-[4-(3-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-5-carboxamida (Composto 612)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 6-cloronicotinoíla em lugar de cloreto de acetila, seguido de ressuspensão com etanol, obteve-se o Composto título 612 (110 mg, 73 %) como um sólido branco a partir do Composto 610 (100 mg, 0,359 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,74-2,00 (m, 4H), 3,13 (tt, J = 4,2, 10,6 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,8, 4,3, 11,4 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 8,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,7, 2,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [^{35}ClM-H] 416, [^{37}ClM-H] 418.

p.f.: 237-239°C.

[Exemplo 613]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-

metilpiridino-3-carboxamida (Composto 613)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 5-metilnicotínico em lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água, obteve-se o Composto título 613 (46,5 mg, 53 %) como um sólido branco a partir do Composto 610 (59,8 mg, 0,215 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,7, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,06 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,4 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,66 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 244-246°C.

[Exemplo 614]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-5-carboxamida (Composto 614)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso de ácido 6-metilnicotínico (290 mg, 2,11 mmol) em lugar de ácido isonicotínico, obteve-se o Composto título 614 (120 mg, 87 %) do Composto 610 (96,0 mg, 0,345 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,56-1,78 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 0,8, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,0, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 0,8, 1,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,30 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 217-219°C.

[Exemplo 615]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-

metilpiridino-4-carboxamida (Composto 615)

Composto 610 (100 mg, 0,359 mmol) foi dissolvido em DMF (3 ml), e adicionou-se a isto cloridrato de ácido 2-metilisonicotínico (249 mg, 1,44 mmol), cloridrato de EDC (558 mg, 2,91 mmol), monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (463 mg, 3,02 mmol) e adicionou-se a isto trietilamina (0,400 ml, 2,87 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro a 80°C. A mistura de reação foi despejada em solução aquosa de hidrogeniocarbonato de sódio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1), seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água dando o Composto título 615 (73,1 mg, 51 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,76-2,01 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,67, (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,74 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H] 396.

p.f.: 202-204°C.

[Exemplo 616]

2-Cloro-N-[4-(3-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 616)

Composto 610 (100 mg, 0,359 mmol) foi dissolvido em piridina (3 ml), e adicionou-se a isto cloreto 6-cloroisonicotinoíla (560 mg, 3,18 mmol) e DMAP (4,40 mg, 0,0360 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi despejado em uma solução aquosa saturada de

hidrogeniocarbonato de sódio, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1), seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água dando o Composto título 616 (54,5 mg, 36 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,14 (tt, J = 4,0, 10,8 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 2,5, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,07 (ddd, J = 2,5, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 0,6, 1,6 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 0,6, 5,1 Hz, 1H), 9,73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [^{35}ClM-H] 416, [^{37}ClM-H] 418.

p.f.: 202-204°C.

[Exemplo 617]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridino-5-carboxamida (Composto 617)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 228, obteve-se o Composto título 617 (42,6 mg, 29 %) do Composto 610 (104 mg, 0,372 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,00 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,14 (tt, J = 4,4, 10,5 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 9,15 (s, 2H), 10,39 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

p.f.: 225-227°C.

[Exemplo 618]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-piridil)acetamida (Composto 618)

Composto 610 (102 mg, 0,366 mmol) foi dissolvido em DMF (3 ml), e adicionou-se a isto cloridrato de ácido 3-piridilacético (635 mg, 3,66

mmol), cloridrato de EDC (702 mg, 3,66 mmol), monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol (561 mg, 3,66 mmol) e trietilamina (0,510 ml, 3,66 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 10 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1), seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água dando o Composto título 618 (74,6 mg, 52 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-1,94 (m, 4H), 3,08 (tt, J = 4,4, 10,5 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 2,5, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,5, 4,1, 11,4 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 0,7, 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,55-8,67 (m, 3H), 9,41 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 195-197°C.

[Exemplo 619]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Composto 619)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 3-metoxibenzoíla em lugar de cloreto de acetila, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água, obteve-se o Composto título 619 (90,0 mg, 61 %) como um sólido branco a partir do Composto 610 (100 mg, 0,359 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,15 (tt, J = 4,6, 10,7 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,06 (ddd, J = 2,6, 3,9, 11,6 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 2,6, 2,6, 6,6 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 4H), 8,68 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 9,52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 194-196°C.

[Exemplo 620]

4-Fluoro-N-[4-(3-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Composto 620)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 188, por meio do uso de cloreto de 4-fluorobenzoíla em lugar de cloreto de acetila, seguido de recristalização de um solvente misto de etanol e água, obteve-se o Composto título 620 (68,3 mg, 47 %) como um sólido branco a partir do Composto 610 (100 mg, 0,359 mmol) em lugar de Composto 186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,15 (tt, J = 4,4, 10,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,6, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,06 (ddd, J = 2,6, 4,0, 11,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 8,67 (0,7, 1,5 Hz, 1H), 9,63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 231-232°C.

[Exemplo 621]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Composto 621)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 287, por meio do uso do Composto 610 (204 mg, 0,745 mmol) em lugar de Composto 286, obteve-se o Composto título (68,4 mg, 23 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,76-1,97 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 4H), 3,10 (tt, J = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,8, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,86 (m, 4H), 4,04 (ddd, J = 2,4, 4,4, 11,6 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 10,35 (br s, 1H).

[Exemplo 622]

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]diciclopropanocarboxamida (Composto 622)

Composto 452 (88,9 mg, 0,339 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml), e adicionou-se a isto cloreto de ciclopropanocarbonila (0,188 ml, 1,98 mmol) e trietilamina (0,279 ml, 2,00 mmol), seguido de agitação de um dia para o outro a 50°C. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando o Composto título 622 (135 mg, 100 %) como cristais castanhos claros.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,06-1,14 (m, 4H), 1,30-1,36 (m, 4H), 1,56-1,80 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7 Hz, 1,7 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 331.

p.f.: 87-88°C.

[Exemplo 623]

N-[5-(2-etoxiacetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de *t*-butila (Composto 623)

Etapa 1:

Composto h (2,00 g, 5,79 mmol) obtido no Exemplo de Referência 8 foi dissolvido em DMF (29 ml), e adicionou-se a isto hidreto de sódio a 55 % (278 mg, 6,37 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se iodeto de metila (0,793 ml, 12,7 mmol) por gotejamento à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de *t*-butila (2,08 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,57 (s, 9H), 3,54 (s, 3H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de *t*-butila (1,41 g, 3,93 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em THF (19 ml), e adicionou-se a isto uma solução de n-butil lítio a 1,57 mol/l em n-hexano (2,75 ml, 4,32 mmol) em um fluxo de argônio a -78°C, seguido de agitação a -78°C durante 15 minutos. Adicionou-se 2-etóxi-N-metóxi-N-metilacetamida (1,74 g, 11,8 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando o Composto título 623 (550 mg, 38 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,59 (s, 9H), 3,58 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 624]

4-(2-Furil)-2-(metilamino)tiazol-5-il cetona de etoximetila (Composto 624)

Composto 623 (550 mg, 1,50 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido de agitação durante 1 hora. A mistura de

reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se hidrogeniocarbonato de sódio saturado ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando o Composto título 624 (344 mg, 86 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,57 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 625]

2-(Benzilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-ila tetraidropiran-4-il cetona (Composto 625)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 623, por meio do uso de brometo de benzila em lugar de iodeto de metila e usando N-metóxi-N-metiltetraidropiran-4-carboxamida em lugar de 2-etóxi-N-metóxi-N-metilacetamida, N-benzil-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila do Composto h obtido no Exemplo de Referência 8. De uma maneira similar àquela no Exemplo 624, obteve-se o Composto título 625 de N-benzil-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila obtido aqui em lugar de Composto 623.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-1,90 (m, 4H), 2,98 (tt, J = 3,8, 10,9 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 2,4, 10,9, 10,9 Hz, 2H), 4,00 (ddd, J = 2,4, 4,8, 10,9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 626]

4-(2-Furil)-2-(metilamino)tiazol-5-ila tetraidropiran-4-il cetona (Composto 626)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 623, por meio do

uso de N-metóxi-N-metiltetraidropiran-4-carboxamida em lugar de 2-etóxi-N-metóxi-N-metilacetamida, N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de *t*-butila do Composto h obtido no Exemplo de Referência 8, De uma maneira similar àquela no Exemplo 624, obteve-se o Composto título 626 de N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de *t*-butila obtido aqui em lugar de Composto 623.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-1,90 (m, 4H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 3H), 3,38 (ddd, J = 2,4, 10,9, 10,9 Hz, 2H), 4,00 (ddd, J = 2,4, 4,8, 10,9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

[Exemplo 627]

2-(t-Butilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-il tetraidropiran-4-il cetona (Composto 627)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 623, por meio do uso de 2-iodo-2-metilpropano em lugar de iodeto de metila e usando N-metóxi-N-metiltetraidropiran-4-carboxamida em lugar de 2-etóxi-N-metóxi-N-metilacetamida, N-(t-butil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila do Composto h obtido no Exemplo de Referência 8. De uma maneira similar àquela no Exemplo 624, obteve-se o Composto título 627 de N-(t-butil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila obtido aqui em lugar de Composto 623.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 1,72-1,96 (m, 4H), 3,05 (tt, J = 3,8, 11,1 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 2,3, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 4,02 (ddd, J = 2,3, 4,0, 11,1 Hz, 2H), 5,84 (br s, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 628]

4-(2-Furil)-2-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)tiazol-5-ila tetraidropiran-4-il cetona (Composto 628)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 623, por meio do uso de 2-cloro-2,2,4,4-tetrametilbutano em lugar de iodeto de metila e usando N-metóxi-N-metiltetraidropiran-4-carboxamida em lugar de 2-etóxi-N-metóxi-N-metilacetamida, N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)carbamato de *t*-butila do Composto h obtido no Exemplo de Referência 8. De uma maneira similar àquela no Exemplo 624, obteve-se o Composto título 628 de N-[4-(2-furil)-5-(tetraidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)carbamato de *t*-butila obtido aqui em lugar de Composto 623.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,03 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,71-1,80 (m, 4H), 1,80 (s, 2H), 3,05 (tt, J = 3,9, 11,2 Hz, 1H), 3,40 ddd, J = 1,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,87 'br s, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo 629]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-il]benzamida (Composto 629)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 92, por meio do uso de 1-metil-4-piperidona (1,39 ml, 113 mmol) em lugar de DMF, obteve-se o Composto título 629 (48,5 mg, 4 %) de N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (1,13 g, 3,23 mmol) obtida na Etapa 1 do Exemplo de Referência 14 em lugar de Composto h.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,03-2,39 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H).

[Exemplo 630]

2-Amino-4-(2-piridil)tiazol-5-il 2-piridil cetona (Composto 630)

1,3-Di(2-piridil)propano-1,3-diona (1,17 g, 5,15 mmol) foi dissolvido em ácido acético (20 ml), e bromo (856 mg, 5,35 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi suspenso em etanol (30 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (0,750 ml, 5,38 mmol) e tiouréia (416 mg, 5,47 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 30 minutos. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1) dando o Composto título 630 (739 mg, 51 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,09-7,27 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,58 (d, J = 0,9, 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 8,01 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

[Exemplo 631]

N-[4-(2-Piridil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 631)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto 630 (739 mg, 2,62 mmol) em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título 631 (680 mg, 67 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,19-7,24 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 388.

p.f.: 232-234°C.

[Exemplo 632]

N-[4-fenil-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto 632)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 7, por meio do uso de acetofenona (3,18 g, 26,5 mmol) em lugar de 2-acetilfurano, obteve-se 2-amino-5-bromo-4-feniltiazol (3,56 g, 53 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,03 (br s, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo 92, por meio do uso de 2-amino-5-bromo-4-feniltiazol (691 mg, 2,71 mmol) obtido na Etapa 1 em lugar de Composto g, obteve-se N-[5-bromo-4-feniltiazol-2-il]carbamato (499 mg, 52 %) de *t*-butila.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

Etapa 3:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 185, por meio do uso de N-[5-bromo-4-feniltiazol-2-il]carbamato de t-butila (499 mg, 1,41 mmol) obtido na Etapa 2 em lugar de Composto h, obteve-se o Composto título 632 (355 mg, 66 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H).

[Exemplo 633]

2-Amino-4-feniltiazol-5-ila 2-piridil cetona (Composto 633)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 186, por meio do uso do Composto 632 (355 mg, 0,931 mmol) em lugar de Composto 185, obteve-se o Composto título 633 (256 mg, 98 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,28-7,21 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 7,0, 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,0, 7,7 Hz, 1H), 8,03 (br s, 2H), 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

[Exemplo 634]

N-[4-Fenil-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto 634)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 187, por meio do uso do Composto 633 (256 mg, 0,911 mmol) em lugar de Composto 186, obteve-se o Composto título 634 (247 mg, 70 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 7,35-7,38 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2H), 13,39 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

p.f.: 231-235°C.

[Exemplo de Referência 1]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol (Composto a)

Etapa 1:

Obteve-se 1-(2-Furil)-2-(4-piridil)etano (4,15 g, 22,2 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO03/35639 foi dissolvido em ácido acético (22 ml), e adicionou-se a isto bromo (3,54 g, 22,2 mmol), seguido de agitação a 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada com gelo em água, e, depois, adicionou-se a isto acetato de etila. Os cristais precipitados foram recolhidos por meio de filtração dando hidrobrometo de 2-bromo-1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona (7,59 g, 99 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,7, 3,7 Hz, 1H), 7,01(1H, s), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,97 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 2:

Hidrobrometo de 2-bromo-1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona (7,59 g, 21,9 mmol) foi suspenso em etanol (110 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (3,35 ml, 24,1 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Tiouréia (1,83 g, 24,1 mmol) à mistura de

reação, seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 30 minutos. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e, então, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 10:1) dando o Composto título a (5,10 g, 96 %) como cristais amarelos claros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,55 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 2]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-piridil)tiazol (Composto b)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, obteve-se o Composto título b (155 mg, 13 %, 2 etapas) de 1-(2-furil)-2-(2-piridil)etanona (936 mg, 5,00 mmol) em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 7,44 (br s, 2H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 3]

2-Amino-4-(2-furil)-5-feniltiazol (Composto c)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, obteve-se o Composto título c (1,47 g, 41 %, 2 etapas) de 1-(2-furil)-2-feniletanona (2,75 g, 14,8 mmol) em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,43-6,47 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 4]

Bromidrato de 2-amino-5-benzil-4-(2-furil)tiazol (Composto d)

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 1-(2-furil)-3-fenilpropanona (1,19 g, 5,94 mmol) em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se 2-bromo-1-(2-furil)-3-fenilpropanona (1,66 g, 5,94 mmol). O Composto resultante foi dissolvido em acetonitrila (15 ml), adicionou-se a isto tiouréia (0,49 g, 6,44 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título d (1,21 g, 60 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 4,25 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,05 (br s, 2H).

[Exemplo de Referência 5]

Bromidrato de 2-amino-5-(etoxicarbonil)-4-(2-furil)tiazol (Composto e)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 4, obteve-se o Composto título e (2,91 g, 61 %) de acetato de etil froíla (2,73 g, 15 mmol) em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,79 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 6]

2-Amino-4-(2-furil)-5-metiltiazol (Composto f)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, obteve-se o Composto título f (245 mg, 34 %) de 1-(2-furil)propano (500 mg, 4,03 mmol) em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,48 (s, 3H), 4,82 (br s, 2H), 6,45

466

(dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H)

[Exemplo de Referência 7]

2-Amino-5-bromo-4-(2-furil)tiazol (Composto g)

Etapa 1:

2-Acetilfurano (5,1 g, 46,0 mmol) foi dissolvido em um solvente misto de diclorometano (50 ml) e metanol (50 ml), e adicionou-se a isto tetra(n-butil)amônio bromida (22,3 g, 46,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se água ao resíduo resultante, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrila (60 ml), adicionou-se a isto tiouréia (3,5 g, 46,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração, e o sólido resultante foi dissolvido em um solvente misto de uma solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio e acetato de etila, e submetido a separação líquido-líquido. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:1) dando 2-amino-4-(2-furil)tiazol (1,53 g, 20 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,17 (br s, 2H), 6,43 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2:

2-Amino-4-(2-furil)tiazol (330 mg, 1,99 mmol) obtido na Etapa 1 foi suspenso em clorofórmio (4 ml), e adicionou-se a isto N-

bromosuccinimida (360 mg, 2,02 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando o Composto título g (438 mg, 90 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,08 (br s, 2H), 6,48 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 8]

N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto h)

Composto g (12,0 g, 49,0 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7, dicarbonato de di-t-butila (21,3 g, 97,9 mmol), trietilamina (17,1 ml, 122 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (0,60 g, 4,91 mmol) foram dissolvidos em DMI (200 ml), seguido de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 5:1) dando o Composto título h (14,2 g, 84 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,64 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 2,0 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 9]

2-Amino-5-bromo-4-(5-bromo-2-furil)tiazol (Composto i)

Composto g (500 mg, 2,04 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7 foi dissolvido em DMF (10 ml), e adicionou-se a isto N-bromosuccinimida (363 mg, 2,04 mmol), seguido de agitação à temperatura

468

ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 4:1) dando o Composto título j (379 mg, 57 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,16 (br s, 2H), 6,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H)

[Exemplo de Referência 10]

N-[5-Bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridino-4-carboxamida (Composto j)

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso do Composto g (332 mg, 1,36 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7 em lugar de Composto a, obteve-se o Composto título k (382 mg, 81 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,68 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 13,48 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [^{79}BrM-H] 348, [^{81}BrM-H] 350.

[Exemplo de Referência 11]

Ácido 2-metoxiisonicotínico (Composto k)

2-Metoxiisonicotinato de metila (6,35 g, 38,0 mmol) obtido de acordo com o método descrito na US 6,509,361 foi dissolvido em um solvente misto de metanol (39 ml) e água (13 ml), e adicionou-se a isto monoidrato de hidróxido de lítio (7,97 g, 190 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Metanol foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se 4 mol/l de ácido clorídrico à solução aquosa resultante para ajustar o pH em 3. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título k (4,72 g, 81 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,90 (s, 3H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 8,dd (d, J = 5,3 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 154.

[Exemplo de Referência 12]

Ácido 2-(4-metoxibenzilóxi)isonicotínico (Composto l)

Hidreto de sódio a 55 % (2,49 g, 0,0570 mmol) foi suspenso em DMF (19 ml), e sob resfriamento com gelo, adicionou-se a isto álcool de 4-metoxibenzila (7,12 ml, 0,057 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se ácido 2-cloroisonicotínico (3,00 g, 0,0190 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (60 ml) e água (60 ml), e adicionou-se ácido clorídrico a 10 % à solução resultante para ajustar o pH em 5, seguido de agitação sob resfriamento com gelo durante 1 hora. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título l (5,26 g, quantitativo) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,75 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

[Exemplo de Referência 13]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol (Composto m)

Etapa 1:

3,4-Dimetilpiridina (2,25 ml, 20,0 mmol) e furano-2-carboxilato de etila (5,02 ml, 40,0 mmol) foram dissolvidos em THF (20 ml), e a 0°C, adicionou-se uma solução de hexametildisilazida de lítio a 1,0 mol/l em THF (40,0 ml, 40,0 mmol) por gotejamento, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em

uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:2) dando 1-(2-furil)-2-(3-metilpiridin-4-il)etanona (3,34 g, 16,6 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,32 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 1-(2-furil)-2-(3-metilpiridin-4-il)etanona (1,61 g, 8,00 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se o Composto título m (1,67 g, 81 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 2,05 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

[Exemplo de Referência 14]

N-[4-(2-Furil)-5-iodotiazol-2-il]benzamida (Composto n)

Etapa 1:

Composto g (10,0 g, 40,8 mmol) obtido no Exemplo de Referência 7 foi dissolvido em piridina (136 ml), e sob resfriamento com gelo, adicionou-se a isto 4-dimetilaminopiridina (250 mg, 2,04 mmol) e cloreto de benzoíla (8,05 ml, 69,4 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato

de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 10:1) dando N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (12,0 g, 84 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,67 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46-7,71 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 92, por meio do uso de iodo (26,3 g, 104 mmol) em lugar de DMF, e usando N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (10,3 g, 29,6 mmol) obtido na Etapa 1 em lugar de Composto h, obteve-se o Composto título n (6,56 g, 56 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42-7,65 (m, 3H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 10,04 (br s, 1H).

[Exemplo de Referência 15]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-metilfenil)tiazol (Composto o)

Etapa 1:

A 0°C, adicionou-se cianeto de trimetilsilila (3,52 ml, 26,4 mmol) a uma mistura de iodeto de zinco secado (100 mg) e furfural (1,99 ml, 24,0 mmol), seguido de agitação a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se THF (20 ml) à mistura de reação, e adicionou-se por gotejamento, a -78°C, uma solução de hexametildisilazida de lítio a 1,0 mol/l em THF (24,0 ml, 24,0 mmol), seguido de agitação à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se uma solução (10 ml) de 2-metilbrometo de benzila (2,68 ml, 20,0 mmol) em THF à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se 1,0 mol/l de fluoreto de tetra(n-

butil)amônio (26,4 ml, 26,4 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 4:1) dando 1-(2-furil)-2-(2-metilfenil)etanona (3,33 g, 83 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,31 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 5H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H)

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 1-(2-furil)-2-(2-metilfenil)etanona (3,33 g, 16,6 mmol) obtido na Etapa 1 em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se o Composto título o (1,62 g, 38 %).

[Exemplo de Referência 16]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)tiazol (Composto p)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso de 2-(2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-furil)etanona (6,16 g, 30,0 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO03/35639, em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se 2-amino-5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (4,86 g, 62 %).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 262.

Etapa 2:

2-Amino-5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (2,00 g, 7,65

mmol) obtido na Etapa 1 foi suspenso em 6 mol/l de ácido clorídrico (20 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada com solução saquosa de hidróxido de sódio a 10 mol/l, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 17:3) dando o Composto título p (1,01 g, 51 %) como um sólido amarelo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,98 (dd, J = 1,8, 6,9 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,44 (br s, 1H)..

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

[Exemplo de Referência 17]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-oxo-1,2-diidropiridin-5-il)tiazol (Composto q)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela no Exemplo 1, por meio do uso de 2-(2-cloropiridin-5-il)-1-(2-furil)etanona (13,8 g, 62,0 mmol) obtida de acordo com o método descrito no WO03/35639, em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se 2-amino-5-(2-cloropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (11,6 g, 67 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 278, $[^{37}ClM+H]^+$ 280.

Etapa 2:

2-Amino-5-(2-cloropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (2,22 g, 80,0 mmol) obtido na Etapa 1 e uma solução em metanol de metóxido de sódio a 28 % (4,63 g, 24,0 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (8 ml), seguido de

agitação a 95°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 9:1) dando 2-amino-4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)tiazol (1,32 g, 60 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,88 (s, 3H), 6,47-6,49 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 3:

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)tiazol (1,32 g, 4,83 mmol) obtido na Etapa 2 foi suspenso em uma mistura de ácido bromídrico a 48 % (4 ml) e ácido acético (4 ml), seguido de agitação a 100°C durante 2 horas. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa a 10 mol/l de hidróxido de sódio, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 4:1) dando o Composto título q (870 mg, 70 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,47-6,49 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 11,78 (br s, 1H)..

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

[Exemplo de Referência 18]

2-Amino-5-(1-etil-6-oxo-1,6-diidropiridin-2-il)-4-(2-furil)tiazol (Composto r)

Etapa 1:

6-Oxo-1,6-diidropiridino-2-carboxilato de etila (16,7 g, 100 mmol) obtido de acordo com o método descrito em *Heterocycles*, vol. 24, p. 2169, 1986, foi dissolvido em DMF (200 ml), e adicionou-se a isto carbonato de potássio (20,7 g, 150 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente

durante 1 hora. Adicionou-se iodeto de etila (16,0 ml, 200 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando 1-etil-6-oxo-1,6-diidropiridino-2-carboxilato de etila (3,17 g, 16 %).

Etapa 2:

1-Etil-6-oxo-1,6-diidropiridino-2-carboxilato de etila (2,25 g, 11,5 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em etanol (50 ml), e adicionou-se a isto uma solução a 0°C de cloreto de cálcio (2,56 g, 23,1 mmol) e boroidreto de sódio (2,18 g, 57,6 mmol), seguido de agitação a 0°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio ao resíduo resultante, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol = 49:1) dando 1-etil-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-diidropiridina (1,51 g, 76 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,4, 7,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,4, 9,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,0, 9,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 154.

Etapa 3:

1-Etil-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-diidropiridina (1,51 g, 9,86 mmol) obtido na Etapa 2 e trietilamina (2,06 ml, 14,8 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (40 ml), e adicionou-se, a 0°C, por

gotejamento, cloreto de metanosulfonila (0,920 ml, 11,8 mmol), seguido de agitação a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida dando 1-etil-6-(metanosulfoniloximetil)-2-oxo-1,2-diidropiridina (2,29 g, 100 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,32 (dd, J = 1,5, 6,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,5, 9,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,6, 9,3 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 232.

Etapa 4:

De uma maneira similar àquela do Exemplo de Referência 15, por meio do uso de 1-etil-6-(metanosulfoniloximetil)-2-oxo-1,2-diidropiridina (2,23 g, 9,86 mmol) obtido na Etapa 3 em lugar de 2-metilbrometo de benzila, obteve-se o Composto título r (913 mg, 32 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,30-3,50 (m. 2H), 6,29 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H), 6,43-6,49 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 6,9, 9,0 Hz, 1H), 7,44-7,46 (br s, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

[Exemplo de Referência 19]

2-Amino-5-(1-etil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol (Composto s)

Etapa 1:

2-Acetilfurano (3,30 g, 30,0 mmol) foi dissolvido em THF (30 ml), e resfriado a -78°C. Adicionou-se a isto uma solução de hexametildisilazida de lítio a 1,0 mol/l em THF (33,3 ml, 33,0 mmol), e isto foi

aquecido até a temperatura ambiente, e, depois, agitado à

temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura de reação foi resfriada a -78°C, e adicionou-se a isto, por gotejamento, uma solução de 1-etil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfoniloxi)-1,6-diidropiridazina (4,08 g, 15,0 mmol) em THF (5 ml) obtido de acordo com o método descrito no WO03/039451, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 1:1) dando 2-(1-etil-6-oxo-1,6-diidro-3-piridazinil)-1-(2-furil)etanona (1,01 g, 29 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De una maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 2-(1-etil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)-1-(2-furil)etanona (1,00 g, 4,31 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se o Composto título s (191 mg, 14 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,41 (br s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 20]

2-Amino-5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol (Composto t)

Etapa 1:

De uma maneira similar àquela na Etapa 1 do Exemplo de Referência 19, por meio do uso de 1-isopropil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfoniloxi)-1,6-diidropiridazina (2,86 g, 10,0 mmol) obtido de acordo com o método descrito no WO03/039451, em lugar de 1-etil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfoniloxi)-1,6-diidropiridazina, obteve-se 1-(2-furil)-2-(1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)etanona (961 mg, 39 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,28-1,30 (m, 6H), 4,14 (s, 2H), 5,20-5,30 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 1-(2-furil)-2-(1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)etanona (960 mg, 3,90 mmol) obtido na Etapa 1, em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-se o Composto título t (331 mg, 28 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36-1,39 (m, 6H), 5,27-5,36 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 21]

Ácido 1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxílico (Composto u)

Etapa 1:

Álcool de 4-metoxibenzila (11,9 ml, 95,2 mmol) foi dissolvido em DMF (150 ml), e adicionou-se a isto, a 0°C, hidreto de sódio a 55 % (4,15 g, 95,2 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se uma solução, em DMF (10 ml), de ácido 6-cloronicotínico (5,00 g, 31,7 mmol) à mistura de reação, seguido de agitação a 80°C durante 2 horas. Adicionou-se água (200 ml) à mistura de reação, e adicionou-se 4 mol/l de ácido clorídrico (30 ml) a isto por gotejamento, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando ácido 6-(4-metoxibenziloxi)nicotínico

(8,15 g, 99 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 3,75 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Etapa 2:

Ácido 6-(4-metoxibenziloxi)nicotínico (8,10 g, 31,2 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (250 ml), e adicionou-se a isto carbonato de potássio (8,64 g, 62,5 mmol) e iodeto de metila (3,89 ml, 62,5 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando 6-(4-metoxibenziloxi)nicotinato de metila (3,78 g, 44 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,81 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 0,7, 8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 0,7, 2,4 Hz, 1H).

Etapa 3:

6-(4-Metoxibenziloxi)nicotinato de metila (2,66 g, 9,73 mmol) obtido na Etapa 2 e anisol (10,6 ml) foram dissolvidos em ácido trifluoroacético (15 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se hidrogeniocarbonato de sódio saturado ao resíduo resultante, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando 2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxilato de metila (1,33 g, 89 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,58 (dd, J = 0,7, 9,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,7, 2,6 Hz, 1H).

Etapa 4:

2-Oxo-1,2-diidropiridinocarboxilato-5- de metila (400 mg, 2,61 mmol) obtido na Etapa 3 foi dissolvido em DMF (3 ml), e adicionou-se a isto hidreto de sódio a 55 % (125 mg, 2,87 mmol) e iodeto de etila (0,230 ml, 2,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando 1-etil-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxilato de metila (375 mg, 79 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,39 (t, J =7,2 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,53 (d, J =9,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Etapa 5:

1-Etil-2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxilato de metila (375 mg, 2,07 mmol) obtido na Etapa 4 foi dissolvido em um solvente misto (1:1) (20 ml) de água e metanol, e adicionou-se a isto monoidrato de hidróxido de lítio (191 mg, 4,55 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada com 3 mol/l de ácido clorídrico, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título u (224 mg, 65 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 2,5, 9,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 22]

Ácido 2-oxo-1-(4-piridilmetil)-1,2-diidropiridino-5-carboxílico (Composto v)

De uma maneira similar àquela na Etapas 4 e 5 do Exemplo de Referência 21, por meio do uso de cloridrato de 4-clorometilpiridina em lugar de iodeto de etila, obteve-se o Composto título v (490 mg, 82 %) de 2-oxo-1,2-diidropiridino-5-carboxilato de metila (400 mg, 2,61 mmol) obtido na Etapa 3 do Exemplo de Referência 21.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,16 (s, 2H), 6,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 23]

Ácido 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxílico (Composto w)

Etapa 1:

Composto 1 (20,4 g, 84,0 mmol) obtido no Exemplo de Referência 12 foi dissolvido em ácido trifluoroacético (168 ml), e adicionou-se a isto anisol (91,1 ml, 0,840 mol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi tornado com calda com acetato de etila dando ácido 2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxílico (6,99 g, 60 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

Ácido 2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxílico (2,00 g, 14,4 mmol) obtido na Etapa 1 foi dissolvido em DMF (29 ml), e adicionou-se a isto carbonato de potássio (7,95 g, 57,6 mmol) e brometo de benzila (5,13 ml, 43,2 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada

orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:1) dando 1-benzil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxilato de benzila (1,58 g, 34 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,14 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,23-7,41 (m, 13H).

Etapa 3:

1-Benzil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxilato de benzila (1,08 g, 3,38 mmol) obtido na Etapa 2 foi dissolvido em um solvente misto de metanol (7 ml) e água (7 ml), e adicionou-se a isto hidróxido de sódio (0,680 g, 16,9 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 30 minutos. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml), e adicionou-se a isto ácido clorídrico a 10 % para ajustar o pH em 4,5, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título w (151 mg, 20 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, δ ppm): 5,10 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23-7,39 (m, 5H), 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 24]

Ácido 1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxílico (Composto x)

De uma maneira similar àquela na Etapas 2 e 3 do Exemplo de Referência 23, por meio do uso de iodeto de metila em lugar de brometo de benzila, obteve-se o Composto título x (1,20 g, 50 %) como uma substância oleosa incolor de ácido 2-oxo-1,2-diidropiridino-4-carboxílico (2,00 g, 14,4 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo de Referência 23.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,55 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

[Exemplo de Referência 25]

Isocianato de 4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-ila (Composto y)

Composto 186 (200 mg, 0,737 mmol) foi suspenso em diclorometano (15 ml), e adicionou-se a isto carbonildiimidazol (179 mg, 1,11 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se hexano (7,5 ml) à mistura de reação, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração dando o Composto título y (133 mg, 61 %) como um sólido castanho.

[Exemplo de Referência 26]

2-Formil-5-metoxipiridina (Composto z)

2-Metóxi-5-(metoximetil)piridina (11,6 g, 83,5 mmol) obtido de acordo com o método descrito em *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 12, p. 1047, 2001 foi dissolvido em clorofórmio (160 ml), e adicionou-se a isto dióxido de manganês (14,5 g, 167 mmol), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 3:2) dando o Composto título z (4,32 g, 37 %) como um sólido branco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,96 (s, 3H), 7,31 (dd, J = 2,8, 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H).

[Exemplo de Referência 27]

2-Amino-4-(5-metilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Composto aa)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 13, por meio do uso de 4-metilpiridina em lugar de 3,4-dimetilpiridina e usando

5-metilfurano-2-carboxilato de etila (163 mg, 1,06 mmol) em lugar de furano-2-carboxilato de etila, obteve-se o Composto título aa (80,0 mg, 30 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,28 (s, 3H), 5,28 (br s, 2H), 6,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 28]

2-Amino-4-(3-metilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Composto ab)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 13, por meio do uso de 4-metilpiridina em lugar de 3,4-dimetilpiridina e usando-se 3-metilfurano-2-carboxilato de etila (572 mg, 3,71 mmol) em lugar de etila furano-2-carboxilato, obteve-se o Composto título ab (536 mg, 71 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 1,81 (s, 3H), 6,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 29]

2-Amino-4-(3-fenilfurano-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Composto ac)

Etapa 1:

Ácido 3-bromofurano-2-carboxílico (1,86 g, 9,75 mmol), iodeto de etila (3,1 ml, 38,8 mol) e carbonato de césio (4,80 g, 14,7 mmol) foram suspensos em acetonitrila (50 ml), seguido de agitação a 80°C durante 3 horas. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 9:1) dando 3-bromofurano-2-carboxilato de etila (1,16 g, 54 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,39 (q, J =

7,1 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

3-Bromofurano-2-carboxilato de etila (307 mg, 1,40 mmol) obtido na Etapa 1, ácido fenilborônico (208 mg, 1,71 mmol), diclorobis(tri-O-tolilfosfino)paládio(II) (60,3 mg, 0,008 mmol) e carbonato de potássio (387 mg, 2,80 mmol) foram dissolvidos em um solvente misto de tolueno (13 ml), etanol (0,65 ml) e água (1,4 ml), seguido de agitação a 90°C durante 6 horas. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 6:6) dando 3-fenil-2-carboxilato de etila (290 mg, 96 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,31 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,61-6,62 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,54-7,60 (m, 3H).

Etapa 3:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 13, por meio do uso de 4-metilpiridina em lugar de 3,4-dimetilpiridina e usando 3-fenil-2-carboxilato de etila (277 mg, 1,28 mmol) obtido na Etapa 2 em lugar de furano-2-carboxilato de etila, obteve-se 2-(3-fenilfurano-2-il)-1-(4-piridil)etanona (230 mg, 75 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 4,20 (s, 2H), 6,71-6,72 (m, 1H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 3H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 4:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 1, por meio do uso de 1-(2-furil)-2-(3-fenilfurano-2-il)etanona (292 mg, 0,850 mmol) obtida na Etapa 3 em lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, obteve-

se o Composto título ac (22,5 mg, 8 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 5,47 (br s, 2H), 6,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,11-7,22 (m, 5H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 30]

2-Amino-5-(4-piridil)-4-[3-(4-piridil)furano-2-il]tiazol (Composto ad)

Etapa 1:

3-Bromofurano-2-carboxilato de etila (296 mg, 1,35 mmol) obtido na Etapa 1 do Exemplo de Referência 29, 4-(tri-n-butilstannil)piridina (550 mg, 1,51 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(O) (157 mg, 0,136 mmol) foram dissolvidos em THF (10 ml), seguido de agitação sob aquecimento e refluxo durante 4 horas. Adicionou-se solução aquosa de fluoreto de amônio à mistura de reação, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, depois, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila = 2:3) dando 3-(4-piridil)furano-2-carboxilato de etila (133 mg, 45 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

Etapa 2:

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 13, por meio do uso de 4-metilpiridina em lugar de 3,4-dimetilpiridina e usando 3-(4-piridil)furano-2-carboxilato de etila (133 mg, 0,612 mmol) obtained in Etapa 1, em lugar de furano-2-carboxilato de etila, obteve-se o Composto título ad (35,3 mg, 18 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 5,21 (br s, 2H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz,

1H), 6,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 31]

2-Amino-4-(3-furil)-5-(4-piridil)tiazol (Composto ae)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 13, por meio do uso de 4-metilpiridina em lugar de 3,4-dimetilpiridina, obteve-se o Composto título ae (216 mg, 25 %) de 3-furano-2-carboxilato de etila (502 mg, 3,58 mmol).

RMN ^{1}H (CD_3OD, δ ppm): 6,38 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 2,3, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

[Exemplo de Referência 32]

N-[5-bromo-4-(3-furil)tiazol-2-il]carbamato de *t*-butila (Composto af)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 7, por meio do uso de 3-acetilfurano (1,00 g, 8,82 mmol) em lugar de 2-acetilfurano, obteve-se 2-amino-5-bromo-4-(3-furil)tiazol. De uma maneira similar àquela no Exemplo de Referência 8, obteve-se o Composto título af (845 mg, 28 %) de 2-amino-5-bromo-4-(3-furil)tiazol em lugar de 2-amino-5-bromo-4-(2-furil)tiazol.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,97 (dd, J = 0,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (0,9, 1,7 Hz, 1H).

[Exemplo de Preparação 1]

Tabletes (Composto 1)

Em um composto ordinário, preparou-se tabletes apresentando a composição indicada abaixo. Composto 1 (40 g), lactose (286,8 g) e potato amido (60 g) foram misturados, e adicionou-se a isto solução aquosa a 10 % (120 g) de hidroxipropil celulose. A mistura foi amassada de uma maneira ordinária, granulada e secada, e revestida dando grânulos para tabletização.

Adicionou-se a isto estearato de magnésio (1,2 g) misturando-se, tabletizando-se e usando uma máquina de tabletização com um pilão apresentando um diâmetro de 8 mm (modelo RT-15 da Kikusui-sha), formando tabletes (contendo 20 mg/tablete of the ingrediente ativo).

Formulação:

Composto 1	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
Estearato de magnésio	0,6 mg
	200 mg

[Exemplo de Preparação 2]

Tabletes (Composto 86)

De uma maneira similar àquela no Exemplo de Preparação 1, por meio do uso do Composto 86 (40 g), preparou-se os tabletes titulares (contendo 20 mg/tablete do ingrediente ativo).

Formulação:

Composto 86	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
Estearato de magnésio	0,6 mg
	200 mg

[Exemplo de Preparação 3]

Preparação para injeção (Composto 99)

Em um método ordinário, preparou-se uma preparação para injeção apresentando a composição mencionada abaixo. Adicionou-se Composto 99 (1 g) e D-manitol (5 g) a grupo destilada para injeção, e adicionou-se a isto ácido clorídrico e solução aquosa de hidróxido de sódio para ajustar o pH em 6. Em seguida, adicionou-se a isto grupo destilada para injeção até atingir 1000 ml ao todo. Numa condição isenta de germes, a mistura resultante foi envasada em frascos de vidro numa quantidade de 2 ml/frasco para preparar frascos de injeção (contendo 2 mg/frasco do

ingrediente ativo).

Formulação:

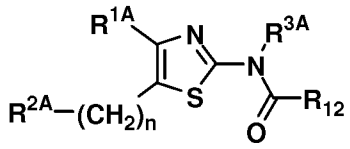
Composto 99	2 mg
D-manitol	10 mg
Ácido clorídrico	ad lib.
Solução aquosa de hidróxido de sódio	ad lib.
Água destilada para injeção	ad lib.
	2,00 ml

Aplicabilidade industrial

A presente invenção proporciona antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} compreendendo um derivado de tiazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como o ingrediente ativo; derivados de tiazol ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que apresentam um antagonismo de receptor de adenosina A_{2A} e que são úteis como agentes para prevenir e/ou tratar doenças associadas com receptor de adenosina A_{2A}; e análogos.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de tiazol, caracterizado pelo fato de que é representado por uma fórmula (IA):



(IA)

em que

R^{1A} representa um grupo furil não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D) (excluindo um grupo selecionado de 5-fosfonofurano-2-ila e 5-nitrofurano-2-ila);

R^{12} representa C_{1-10} alquila não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (A), C_{1-10} alcóxinão substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (B), cicloalquila não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (C), arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), aralquila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), alquila heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), ou alquila heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D);

n é 0;

R^{3A} representa um átomo de hidrogênio; e

R^{2A} representa -COR^8 (em que R^8 representa cicloalquila não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (C), arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), ou um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D));

em que

o cicloalquila é cicloalquila tendo 3 a 8 átomos de carbono;

a porção aril do arila e do aralquila é aril tendo 6 a 10 átomos de carbono;

a porção heterocíclica aromática do grupo heterocíclico aromático e do alquila heterocíclico aromático é grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 membros ou de 6 membros contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre; ou grupos heterocíclicos aromáticos de anel condensado bicíclicos ou tricíclicos contendo pelo menos um átomo selecionado a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre em que anéis de 4 a 8 membros estão condensados;

a porção heterocíclica alicíclica do grupo heterocíclico alicíclico e do alquila heterocíclico alicíclico é de grupos heterocíclicos alicíclicos monocíclicos de 3 membros a 6 membros contendo pelo menos um átomo selecionado de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre; ou grupos heterocíclicos alicíclicos de anel condensado bicíclicos ou tricíclicos contendo pelo menos um átomo selecionado de um nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre em que anéis de 4 a 8 membros estão condensados;

a porção alquileno do aralquila, do alquila heterocíclico aromático e do alquila heterocíclico alicíclico é alquileno tendo 1 a 10 átomos de carbono;

os substituintes (A) são selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi, formila, alcóxi C_{1-10}, alcanoilóxi C_{2-11}, alquilsulfanila C_{1-10}, alquilamino C_{1-10}, di(alquila C_{1-10})amino, adamantilamino, cicloalquila C_{3-8}, arilóxi C_{6-10} e óxi heterocíclico (em que a porção heterocíclica do óxi heterocíclico é a porção heterocíclica aromática e a porção heterocíclica alicíclica);

os substituintes (B) são selecionados dos substituintes (A),

arila C_{6-10}, um grupo heterocíclico alicíclico, ou um grupo heterocíclico aromático;

os substituintes (C) são selecionados dos substituintes (A), alquila C_{1-10} ou oxo;

os substituintes (D) são selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, azido, amino, ciano, carbóxi, formila, alquila C_{1-10}, alcanoila C_{2-11}, alquenila C_{2-10}, alquinila C_{2-10}, cicloalquila C_{3-8}, alcóxi C_{1-10}, alcanoilóxi C_{2-11}, alquilamino C_{1-10}, di(alquila C_{1-10})amino, alquilsulfanila C_{1-10}, alquilsulfonila C_{1-10}, sulfamoíla, alquilaminosulfonila C_{1-10}, di(alquila C_{1-10})aminosulfonila, alcoxicarbonila C_{1-10}, alquilaminocarbonila C_{1-10}, di(alquila C_{1-10})aminocarbonila, carbonila heterocíclico, arila C_{6-10}, um grupo heterocíclico alicíclico, um grupo heterocíclico aromático, arilóxi C_{6-10}, óxi heterocíclico ou tri(alquila C_{1-10})silila;

os substituintes (E) são selecionados dos substituintes (D) ou oxo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), ou um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa arila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico aromático, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico alicíclico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E) contendo pelo menos um átomo de oxigênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Derivado de tiazol de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 representa um grupo heterocíclico alicíclico contendo pelo menos um átomo de oxigênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{12} é arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E), um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{12} é arila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D) ou um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

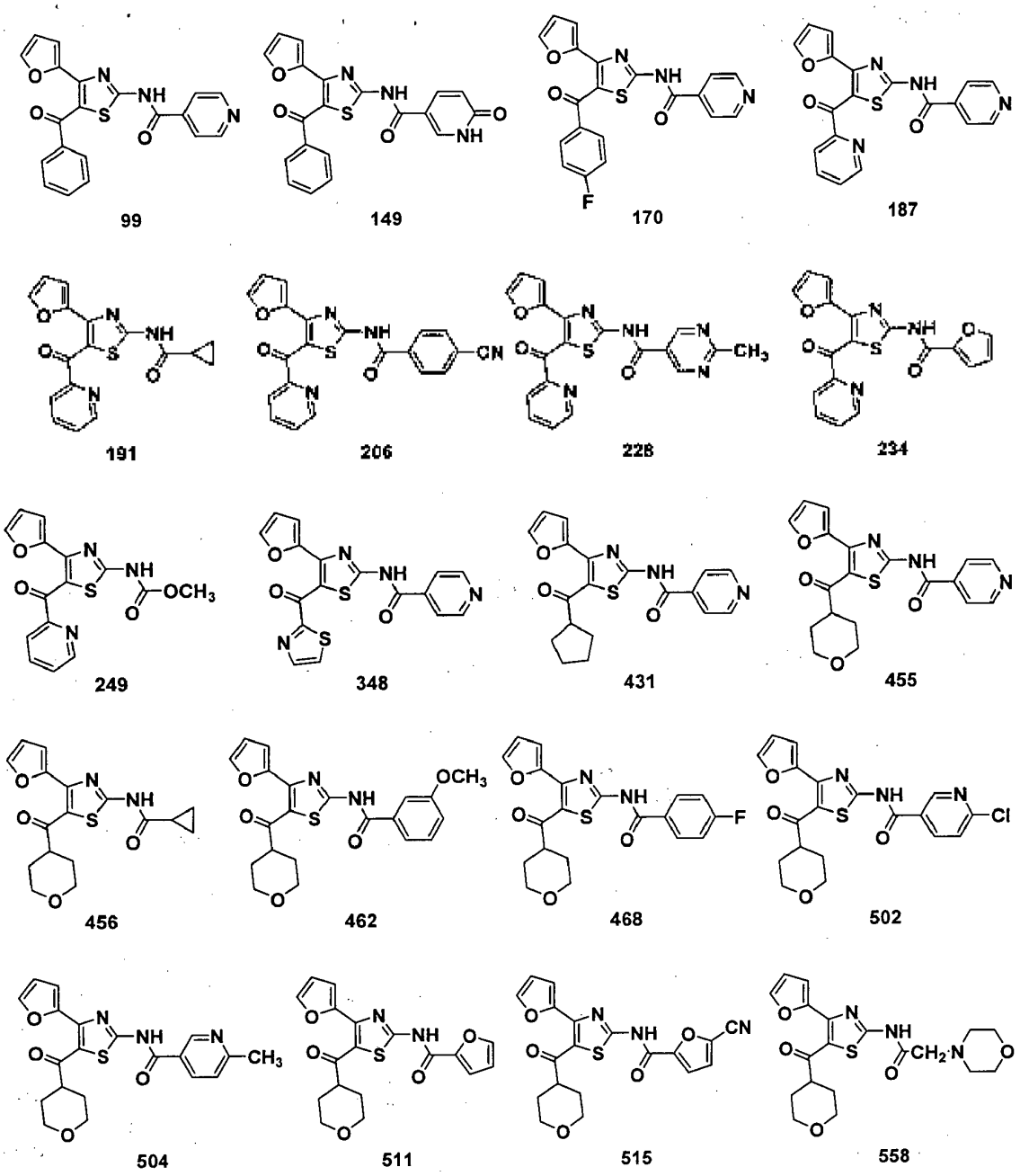
13. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{12} é fenila não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{12} é um grupo heterocíclico aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

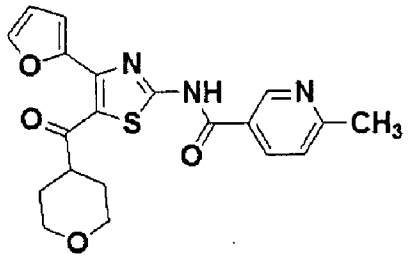
15. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^{12} é heterocíclico-metila alicíclico não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes (E) ou heterocíclico-metila aromático não substituído ou substituído com 1 a 4 substituintes (D), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R^{1A} é furila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula (99), (149), (170), (187), (191), (206), (228), (234), (249), (348), (431), (455), (456), (462), (468), (502), (504), (511), (515) ou (558), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



18. Derivado de tiazol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 7 a 14 e 16, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula (504), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



504

19. Derivado de tiazol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença do sistema nervoso central.

20. Derivado de tiazol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou prevenção de doença de Parkinson.